
UC-NRLF
B 3 706 519


SEAL·OF·THE·UNIVERSITY·OF·CALIFORNIA
LET THERE BE LIGHT
·1868·

ARCHIV DER PHARMAZIE

UND

BERICHTE DER DEUTSCHEN PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VOM

DEUTSCHEN APOTHEKER-VEREIN

UND DER

DEUTSCHEN PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT

UNTER REDAKTION VON

H. BECKURTS, J. GADAMER UND H. THOMS

FÜR DEN PRAKTISCH-PHARMAZEUTISCHEN TEIL UND DIE BÜCHERSCHAU:

P. SIEDLER

1926

BAND 264 DES ARCHIVS DER PHARMAZIE,
ZUGLEICH JAHRGANG 36 DER BERICHTE DER DEUTSCHEN PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT

VERLAG CHEMIE G.M.B.H. BERLIN

Maurer & Dimmick, Berlin SO 16, Köpenicker Straße 36/38.

Wissenschaftlicher Teil.

107. H. Dieterle und W. Stegemann: Beitrag zur Kenntnis der Sandelholzfarbstoffe.

(Mitteilung aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg.)

Eingegangen am 18. September 1925.

I. Mitteilung.

Theoretischer Teil.

Pterocarpus santalinus, ein hoher stattlicher Baum, findet sich hauptsächlich in Ostindien und auf den Philippinen. Das sehr dichte und feste Kernholz (spezifisches Gew. 1.014) ist außen schwarzrot, während das Innere sattrot, seidig glänzend ist.

Obgleich von der färbenden Substanz von Pterocarpus santalinus bisher kaum Näheres bekannt ist, ist sie doch schon häufiger der Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen. Die ersten in der chemischen Literatur niedergelegten Aufzeichnungen über die färbende Substanz dieses Holzes stammen von Pelletier[1]) her, der im Jahre 1832 diese Substanz aus dem Sandelholz herausarbeitete und ihr den Namen Santalin (santaline) gegeben hat. Auf Grund der von Pelletier ausgeführten Elementaranalysen stellt dieser Forscher für das Santalin die Formel $C_{16}H_{16}O_3$ auf.

Über zehn Jahre später hat sich Preisser[2]) im Jahre 1845 in seiner Dissertation: „Sur l'origine de la nature des matières colorantes organiques" auch mit diesem Farbstoff beschäftigt, den er durch Ausziehen des geraspelten Sandelholzes mit Äther erhält. Er digeriert diese Lösung mit basischem salpetersaurem Bleioxyd und zerlegt die erhaltene Bleioxydverbindung wieder durch Schwefelwasserstoff. Beim Verdunsten im luftleeren Raum will Preisser dann das Santalin in Gestalt von einem weißen kristallinischen Pulver erhalten haben, Angaben, die von Bolley[3]) im Jahre 1847 widerlegt werden. Bolley verwendet für seine Untersuchung sowohl die inneren, helleren Stücke eines Sandelstammes, wie auch die dunklere Sorte von der Farbe, wie altes Sandelholz gewöhnlich in den Handel kommt. Er führt die Reindarstellung des Farbstoffes auf verschiedene Weise durch. So entzieht er unter anderem dem Sandelholz den Farbstoff mit Alkohol und fällt aus dem stark eingeengten alkoholischen Extrakt den Farbstoff mit Wasser aus. Auf Grund der ausgeführten Elementaranalysen stellt Bolley für den Farbstoff aus der helleren Holzsorte die Formel $C_{54}H_{28}O_{16}$ und für den Farbstoff aus der dunkleren Sorte die Formel $C_{54}H_{26}O_{18}$ auf. Bei einer anderen Darstellung des Farbstoffes macht Bolley sich

[1]) Pelletier, Ann. Chim. et Phys. 51, 193 (1832).
[2]) Preisser, Berz. Jahresber. 24, 515 (1845).
[3]) Bolley, Ann. 62, 150 (1847).

die Löslichkeit in verdünnten Alkalien zunutze. Er extrahiert den Farbstoff mit verdünnter Kalilauge und setzt durch einen Zusatz von Salzsäure den Farbstoff in Freiheit. Für den so erhaltenen Farbstoff stellt Bolley auf Grund seiner Elementaranalysen die Formel $C_{54}H_{25}O_{19}$ auf. Schließlich versucht Bolley das Äquivalent des Körpers durch Erzeugung der Bleioxydverbindung festzustellen, was ihm aber nicht gelang, da der Niederschlag keine konstante Zusammensetzung hatte. Er führt die Analysen aber trotzdem durch. Im Mittel beträgt der Gehalt an Bleioxyd 31.78%. Für den Farbstoff berechnet er dann die Formel $C_{54}H_{23}O_{21}$. Beim Vergleich dieser analytischen Resultate

I. $C_{54}H_{28}O_{16}$
II. $C_{54}H_{26}O_{18}$
III. $C_{54}H_{25}O_{19}$
IV. $C_{54}H_{23}O_{21}$

kommt Bolley zu dem Schluß, daß alle Farbstoffe sich von dem Farbstoff I herleiten lassen, indem aus diesem Wasserstoff austritt und eine entsprechende Anzahl Sauerstoffatome dafür wieder eintritt. Die Summe der Sauerstoff- und Wasserstoffatome soll 44 betragen. Die Eigenschaften dieser verschiedenen Farbstoffe, sowohl die chemischen, wie die physikalischen, sollen im übrigen nach Bolley gleich sein.

Ein Jahr später, im Jahre 1848, will Leo Meyer[4]) aus dem roten Sandelholz 6 verschiedene Substanzen dargestellt haben. Aus dem geraspelten Sandelholz erhält er durch Ausziehen mit Äther die Santalsäure, die nach dem Abdampfen des Äthers zur Reinigung mit Wasser ausgekocht und dann in Alkohol wieder aufgenommen wird. Die alkoholische Lösung wird mit Bleizucker gefällt und der Bleilack durch Schwefelsäure wieder zerlegt. Aus Alkohol erhält Meyer dann die Santalsäure in Form eines kristallinischen Pulvers, das keinen Geruch und keinen Geschmack zeigt, und dessen Schmelzpunkt bei 104° liegt. Durch konzentrierte Schwefelsäure und konz. Salpetersäure wird die Santalsäure beim Erhitzen zersetzt. Ammoniak und Kalilauge lösen die Säure leicht mit violetter Farbe; Zinnchlorür und Eisenchlorid sollen nach Meyer keine Veränderung geben. Die Lösung, aus welcher durch essigsaures Bleioxyd das santalsaure Bleioxyd abgeschieden wurde, gibt nach Entfernung des Bleioxyds durch Schwefelwasserstoff einen rotgelben, klebrigen Rückstand, den Meyer Santaloxyd nennt. In der wässerigen Abkochung des Sandelholzes unterscheidet Meyer mehrere braune bis rote Stoffe, die er mit den Namen Santalid, Santaloid, Santaloidid und Santalidid belegt.

Diese Farbstoffe werden im Jahre 1850 von Weyermann und Haeffely[5]) jedoch nicht gefunden. Auch das von Meyer gefundene Santaloxyd können diese Forscher nicht nachweisen. Für die Santalsäure, die sie durch Zersetzen der alkoholischen Lösung mit etwas Salzsäure und Niederschlagen mit Wasser vollständig frei

---

4) L. Meyer, Ann. 72, 320 (1849). — Archiv d. Pharm. IV, 41, (1848).
5) Weyermann und Haeffely, Ann. 74, 226 (1850).

von Aschebestandteilen erhalten, stellen Weyermann und Haeffely auf Grund ihrer Elementaranalyse die Formel $C_{30}H_{14}O_{10}$ auf.

Lange Zeit hat die Untersuchung des Sandelholzfarbstoffes dann wieder geruht, bis endlich nach 20 Jahren die Untersuchung derselben von Weidel[6]) im Jahre 1870 von neuem aufgenommen wird. Weidel kocht gemahlenes Sandelholz mit kalihaltigem Wasser aus, säuert die Lösung mit Salzsäure an und trocknet den Niederschlag. Durch Ausziehen mit Äther will er dann farblose viereckige Blättchen erhalten haben, deren alkoholische Lösung durch Eisenchlorid dunkelrot gefärbt wird, und welche er Santal nennt. Beim weiteren Ausziehen mit Äther erhält er einen roten Körper, dem er auf Grund seiner Elementaranalysen die Formel $C_{14}H_{12}O_4$ zuschreibt.

Zu ganz anderen Ergebnissen kommt im Jahre 1879 Franchimont[7]), der die Reindarstellung des Farbstoffes nach Bolley mit derjenigen von Weyermann und Haeffely vereinigt. Dieser Forscher stellt für das Santalin auf Grund seiner Elementaranalysen die Formel $C_{17}H_{16}O_6$ auf. Er gibt an, daß der Farbstoff in Äther schwer, in Chloroform und Schwefelkohlenstoff nicht löslich ist. Franchimont ist der erste, der es versucht hat, das Santalin einem Abbau zu unterwerfen, um dadurch einen Einblick in die innere Struktur des Santalins zu bekommen.

Da Franchimont aber den einfachen alkoholischen Extrakt als einen einheitlichen Farbstoff angesehen hat, können seine Ergebnisse für die vorliegende Arbeit, wie weiter unten ausgeführt wird, nicht verwertet werden.

Die Kalischmelze soll neben einer geringeren Menge eines flüchtigen Körpers mit dem Geruch des Rosenholzes Essigsäure, Resorcin und wahrscheinlich noch Protocatechusäure und Pyrocatechin liefern.

Beim Erhitzen mit Salzsäure im eingeschlossenen Rohr wird eine Methylgruppe abgespalten, die Franchimont als Methylchlorid erhalten und nachgewiesen hat.

Ferner unterwirft dieser Forscher erstmalig das Santalin einer Oxydation. Beim Erhitzen mit Salpetersäure bildet sich Oxalsäure und daneben ein stark gelb färbender, intensiv bitter schmeckender Körper, der nach den Angaben von Franchimont wahrscheinlich Pikrinsäure oder vielleicht Styphninsäure sein kann.

Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat hat er Oxalsäure und Essigsäure als Oxydationsprodukte nachgewiesen. Außerdem hat er eine schwach gelb gefärbte, stark nach Vanille riechende Substanz gefunden.

Schließlich versucht Franchimont noch das Santalin zu reduzieren. Bei der Reduktion mit Zink und Salzsäure, Zinn und Salzsäure, Ätzkali und Zinkstaub hat er jedoch keine Einwirkung feststellen können. Beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor hat er eine ölartige Flüssigkeit erhalten, die den Geruch aromatischer Kohlenwasserstoffe zeigte.

---

[6]) Weidel, Zeitschr. f. Chem. 6, 83 (1870).
[7]) Franchimont, Ber. 12, 14 (1879).

Auch ein Acetylprodukt ist von Franchimont dargestellt, aber nicht näher untersucht worden.

Über 30 Jahre ist das Santalin dann wieder in Vergessenheit geraten, bis schließlich im Jahre 1912 Cain und Simonsen[8]) das Studium des Santalins wieder aufnehmen. Für ihre Untersuchungen verwenden diese Forscher Santalin-Merck, welches sie durch zweimaliges Überführen in das Kaliumsalz reinigen, und für welches sie auf Grund ihrer Untersuchungen die Formel $C_{15}H_{14}O_5 = C_{14}H_{11}O_4 . OCH_3$ aufstellen. Als Abkömmlinge wurden das Nitrodiacetylsantalin $C_{19}H_{17}O_9N$, das Dibenzoylsantalin $C_{29}H_{22}O_7$, das Benzolazosantalin $C_{21}H_{18}O_5N_2$, der Santalindimethyläther $C_{14}H_9O_3(OCH_3)_2$ und der Nitrosantalindimethyläther $C_{17}H_{17}O_7N$ neu dargestellt.

Die letzte Arbeit über das Santalin stammt aus dem Jahre 1918 von O'Neill und Perkin[9]). Diese Forscher fällen den heißen alkoholischen Farbstoffextrakt mit einer konzentrierten Lösung von Bariumhydroxyd. Der rotbraune Niederschlag von Farbsalzen wird alsdann mit verdünnter Salzsäure wieder zerlegt. Die abgeschiedenen Farbstoffe in wenig Alkohol gelöst, auf Sand eingedampft und im Soxhlet mit Essigäther extrahiert. Ein Teil des Santalins scheidet sich bereits im Extraktionskölbchen ab, während eine weitere Menge durch Eingießen in Äther erhalten werden kann. Hierbei scheidet sich das Santalin in hellroten Flocken aus. In Äther bleibt ein zweiter Farbstoff gelöst, den O'Neill und Perkin Desoxysantalin nennen, und dem sie auf Grund ihrer Elementaranalysen die Formel $C_{24}H_{24}O_7$ zuschreiben. Für das über das Kaliumsalz gereinigte Santalin kommen diese Forscher zu denselben elementaranalytischen Ergebnissen wie Cain und Simonsen. Auf Grund ihrer Zeiselbestimmungen stellen sie jedoch eine größere Formel $C_{24}H_{22}O_8$ auf. Von beiden Farbstoffen haben diese Forscher das Acetylprodukt dargestellt. Die im Jahre 1870 von Weidel gefundenen Stoffe Santal und die rote Verbindung $C_{14}H_{12}O_4$ können O'Neill und Perkin im Sandelholz nicht nachweisen.

Außer diesen Farbstoffen können aus dem Sandelholz noch einige farblose kristallinische Körper gewonnen werden. Im Jahre 1874 erhält Cazeneuve[10]) durch Eindampfen des geraspelten Sandelholzes mit gelöschtem Kalk und Ausziehen mit Äther einen farblosen kristallinischen Körper, den er Pterocarpin nennt, und dem er auf Grund seiner Elementaranalysen die Formel $C_{12}H_{10}O_3$ zuschreibt. Für diesen Körper, der später als Homopterocarpin bezeichnet wird, stellen neuere Forscher[11]) die Formel $C_{17}H_{16}O_4$ auf. Über die Struktur dieses Körpers ist bisher nichts bekannt.

---

[8]) Cain und Simonsen, Jour. Chem. Soc. Lond. **101** (1912). — C. 1912, **II**, 1124.

[9]) O'Neill und Perkin, Jour. chem. Soc. Lond. **113**, 125 (1918). — C. 1919, **I**, 551.

[10]) Caceneuve, Compt. rend. de l'Acad. des sciences **104**, 1722 (1888). — Ber. **7**, 1798 (1874). — Annal. d. Chem. et Phys. **17**, 127 (1889).

[11]) C. Bl. **II**, 649 (1911); **II**, 2048 (1913).

So weit waren die Untersuchungen gediehen, als wir die Bearbeitung des Sandelholzes von neuem aufnahmen[12]).

Die Trennung des Farbstoffextraktes wurde zunächst nach den Arbeitsmethoden von O'Neill und Perkin, die im praktischen Teil näher beschrieben werden, durchgeführt. Hierbei wurden auch von uns die beiden von diesen Forschern gefundenen Farbstoffe Santalin und Desoxysantalin aufgefunden. Zu demselben Ergebnis gelangte man auch, wenn an Stelle des von O'Neill und Perkin verwendeten Bariumhydroxyds die Fällung mit neutralem Bleiacetat ausgeführt wurde. Stets werden 40—50% Santalin und 15% Desoxysantalin erhalten. Wurde jedoch an Stelle des neutralen Bleiacetats basisches Bleiacetat in Anwendung gebracht, so gelangte man zu einem ganz anderen Resultat. Hierbei entstand nur ein relativ geringer Niederschlag, der nach dem Abfiltrieren, wie im praktischen Teil beschrieben, weiterbehandelt wurde. Beim Extrahieren dieses Niederschlages mit Essigäther fiel die starke Fluorescenz der Lösung auf. Auch zeigte die Farbe der Lösung im Extraktionsapparat ein viel helleres Rot gegenüber der Lösung, die beim Verarbeiten nach der im praktischen Teil angegebenen Weise entstanden war. Beim Eingießen in Äther schied sich ein Teil der Farbstoffe aus, während der Hauptteil in Äther gelöst blieb; der in Äther lösliche Teil erwies sich mit dem Desoxysantalin als identisch. Letzteres wurde aber stets nur zu etwa 12—13% des angewandten Extraktes erhalten, selbst wenn ein Überschuß von basischem Bleiacetat verwandt wurde. Der Rest des Desoxysantalins befand sich stets im Filtrate und konnte bei der Weiterverarbeitung des Filtrates der basischen Bleiacetatfällung durch erneutes Fällen mit Bariumhydroxyd und Weiterverarbeitung nach der beim Santalin näher beschriebenen Methode, durch Eingießen in Äther erhalten werden. Der abfiltrierte und getrocknete Niederschlag, der 6% des angewandten Extraktes entsprach, war in kaltem Alkohol unlöslich, während er sich in heißem Alkohol, wenn auch schwer, löste. Die Farbkraft dieses Farbstoffes war eine viel geringere als die des Santalins. Der Gedanke lag nahe, daß es sich hier um einen neuen dritten Farbstoff handeln könnte. Natürlich war die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß sich dieser dritte Farbstoff erst im Laufe der Verarbeitung des Farbstoffextraktes durch Oxydation gebildet hatte. Wenn sich dieser dritte Farbstoff jedoch nicht erst im Laufe der Reaktion gebildet hatte, mußte wohl anzunehmen sein, daß beim Auswaschen des Farbstoffextraktes mit kaltem Alkohol ein unlöslicher Rest hinterbleiben würde. Quantitative Versuche ergaben, daß beim Auswaschen des Farbstoffextraktes mit kaltem Alkohol stets 6% des Extraktes ungelöst blieben.

---

[12]) Für unsere Arbeit stand Santalin-Merck und ein alkoholischer Extrakt des Sandelholzes von der Firma Gehe & Co. zur Verfügung. Die chemische Untersuchung ergab, daß es sich um gleichwertige Produkte handelte. Außerdem überließ uns die Firma Gehe & Co. noch einige Kilogramm geraspeltes Sandelholz. Wir möchten nicht verfehlen, den obengenannten Firmen auch an dieser Stelle für ihr freundliches Entgegenkommen unsern verbindlichsten Dank zu sagen.

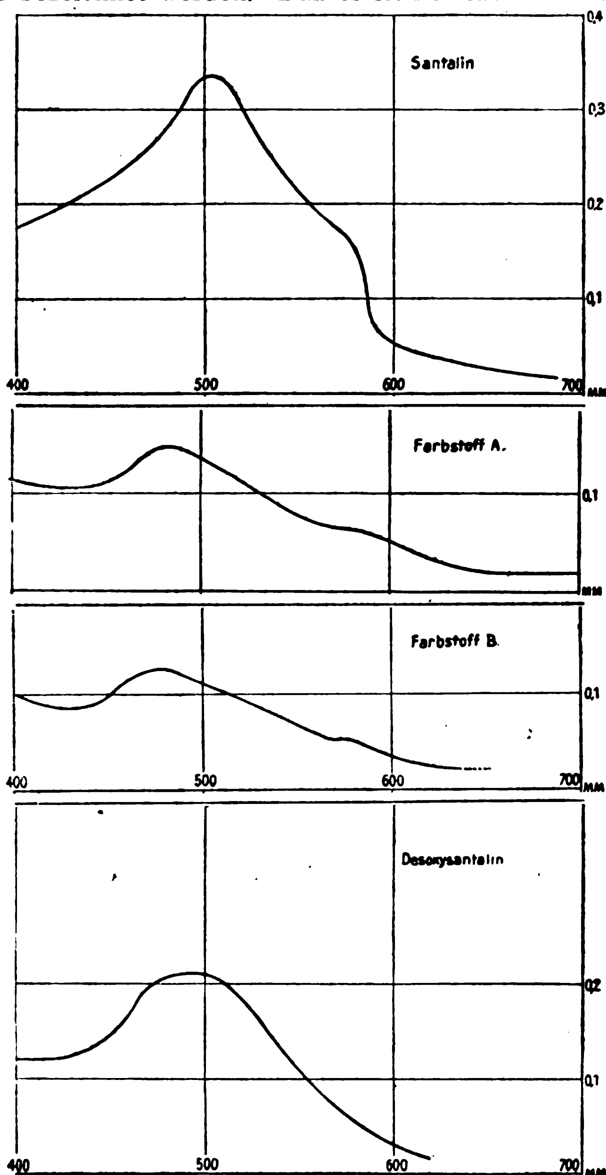
Dieser Rückstand, der in trockenem Zustand ein rotbraunes Pulver darstellt, wurde mehrmals über das Kaliumsalz gereinigt und alsdann spektralanalytisch untersucht. Dieser Farbstoff soll im folgenden als Farbstoff A bezeichnet werden.

Die spektralanalytischen Untersuchungen ergaben, daß der Rückstand bei der Extraktion des Farbstoffextraktes mit kaltem Alkohol mit dem bei der Fällung mit basischem Bleiacetat erhaltenen Farbstoff identisch war.

Damit war natürlich der Weg der Trennung dieser verschiedenen Farbstoffe vorgezeichnet. Bevor der Farbstoffextrakt nach dem Verfahren von O'Neill und Perkin behandelt wurde, mußte derselbe erschöpfend mit kaltem Alkohol ausgewaschen werden, erst dann konnte die alkoholische Lösung nach dem Verfahren von O'Neill und Perkin weiterverarbeitet werden. Beim Arbeiten nach dieser Methode gelang es, aus dem Farbstoffextrakt Santalin zu 45% und Desoxysantalin zu 15% zu gewinnen. Da aus der zur Verfügung stehenden Literatur nicht ersichtlich war, daß diese beiden Farbstoffe bereits einer spektralanalytischen Untersuchung unterworfen waren, wurde dieselbe ausgeführt. Da das Santalin sowohl wie das Desoxysantalin keine scharfen Schmelzpunkte zeigen, konnte die Reinheit der isolierten Farbstoffe einwandfrei durch die spektralanalytischen Untersuchungen festgestellt werden. Nach dem Verfahren von O'Neill und Perkin wurde die alkoholische Lösung des Farbstoffes auf Quarzsand eingedampft und derselbe alsdann mit Essigäther extrahiert. Da der Quarzsand nach der Extraktion mit Essigäther stets gefärbt blieb und selbst bei tagelanger Extraktion nicht farblos wurde, der Farbstoffrest sich schließlich als in Essigäther unlöslich erwies, wurde er mit verdünnter Kalilauge gelöst und durch Salzsäure wieder gefällt. Nach mehrmaliger Reinigung über das Kaliumsalz wurde auch dieser Farbstoff spektralanalytisch untersucht.

Auch bei diesem Farbstoff mußte die Frage entschieden werden, ob derselbe bereits in dieser Form im ursprünglichen Extrakt vorgelegen oder ob er sich erst im Laufe der Reaktionen gebildet hatte. Um diese Frage zu entscheiden, wurde der alkoholische Extrakt auf Quarzsand eingedampft und mit Essigäther extrahiert. Es wurde ein Rückstand erhalten, aus dem nach der Reinigung über das Kalisalz 5% Farbstoff gewonnen werden konnten. Da die erschöpfende Extraktion jedoch längere Zeit in Anspruch nahm, etwa 50—60 Std., so war die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß vielleicht eine teilweise Zersetzung des Santalins während dieser Zeit eingetreten sein konnte und daß der Zersetzung dieser neue Farbstoff seine Entstehung zu verdanken hätte. Aus dem Desoxysantalin bzw. dem Farbstoff A konnte dieser Farbstoff ja nicht entstanden sein, da nach der Extraktion dieser beiden Farbstoffe, die bei der basischen Bleiacetatfällung erhalten wurden, der Quarzsand stets in heller Form zurückgewonnen werden konnte. So blieb nur noch der Versuch übrig, reines Santalin auf Quarzsand einzudampfen und diesen mit Essigäther zu extrahieren. Hierbei konnte das Santalin quantitativ zurückerhalten werden. Auf Grund dieses Ergebnisses darf die Frage wohl dahin entschieden werden, daß es sich in der Tat um einen vierten Farbstoff, der im Sandelholz bereits gebildet ist, handelt.

Dieser in Essigäther unlösliche vierte Farbstoff wird vorläufig als Farbstoff B bezeichnet werden. Daß es sich tatsächlich um vier ver-



schiedene Farbstoffe handelt, geht aus den Absorptionskurven hervor, die in Tabelle 1 zusammengestellt sind. Bei der Betrachtung dieser Kurven erkennt man deutlich, daß zwischen dem Santalin, dem Farb-

stoff A und dem Farbstoff B ein enger Zusammenhang besteht. Das Absorptionsmaximum ist beim Santalin allerdings bedeutend stärker ausgeprägt und liegt bei $\lambda = 502$. Bei den Farbstoffen A und B ist das Absorptionsmaximum etwas nach links verschoben. Es liegt für den Farbstoff A bei $\lambda = 490$ und für den Farbstoff B bei $\lambda = 485$. Sehr charakteristisch ist aber die Ausbuchtung der Kurven bei $\lambda = 580$, die allen drei Kurven gemeinsam ist. Die Absorptionskurve des Desoxysantalins zeigt einen außerordentlich regelmäßigen Verlauf. Das Maximum dieser Kurve liegt bei $\lambda = 495$.

Zweck der vorliegenden Arbeit [13]) sollte es sein, in die Konstitution des Santalins einen tieferen Einblick zu bekommen. Aus diesem Grunde wurde von der Untersuchung der drei anderen Farbstoffe vorerst Abstand genommen. Über die Beziehungen der beiden neugefundenen Farbstoffe zum Santalin und ihre näheren Eigenschaften, sowie über das Homopterocarpin und das Pterocarpin wird in späteren Mitteilungen berichtet werden.

Santalin.

Nachdem das Santalin in reinem Zustand aus dem Extrakt herausgearbeitet worden war, konnte zu seiner näheren Untersuchung übergegangen werden. Zunächst galt es natürlich auf Grund der Elementaranalysen und Molekulargewichtsbestimmungen die Elementarformel des Santalins festzustellen. Von den verschiedenen bereits aufgestellten Elementarformeln für das Santalin konnten auf Grund der elementaranalytischen Ergebnisse nur die Formel $C_{15}H_{14}O_5$ von Cain und Simonsen und die Formel $C_{24}H_{22}O_8$ von O'Neill und Perkin in Erwägung gezogen worden. Obgleich Cain und Simonsen das Santalin Merck als einen einheitlichen Farbstoff betrachtet haben und auch das Santalin von O'Neill und Perkin noch mit dem Farbstoff A verunreinigt gewesen ist, stimmen die Elementaranalysen dieser Forscher völlig mit den unsrigen überein. Diese Tatsache allein dürfte schon auf eine sehr nahe Verwandtschaft aller Sandelholzfarbstoffe untereinander schließen lassen. Um einen Aufschluß über die Größe des Santalinmoleküls zu bekommen, wurden Molekulargewichtsbestimmungen ausgeführt. Sämtliche Versuche aber, von dem Santalin Molekulargewichtsbestimmungen zu erhalten, führten zu keinem einwandfreien Ergebnis. Der Grund hierfür ist hauptsächlich darin zu suchen, daß sich reines trockenes Santalin in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln recht schwierig löst. Erst später gelang es, von dem Acetylprodukt des Santalins nach der Mikromethode von Rast einwandfreie Molekulargewichtsbestimmungen auszuführen. Die Ergebnisse entschieden für die Formel $C_{15}H_{14}O_5$. Da O'Neill und Perkin das größere Molekül $C_{24}H_{22}O_8$ nur auf Grund ihrer Methoxylbestimmungen an-

---

[13]) Die spektralanalytischen Untersuchungen wurden im Physikalisch-Chemischen Institut der Universität Marburg mit dem Spektralphotometer nach König-Martens ausgeführt. Es ist uns eine angenehme Pflicht, dem Direktor des Physikalisch-Chemischen Instituts, Herrn Professor Dr. Thiel, für dieses Entgegenkommen auch an dieser Stelle unsern verbindlichsten Dank zu sagen.

genommen hatten, während ihre Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmungen mit der Formel $C_{15}H_{14}O_5$ in sehr gutem Einklang stehen, wurden auch von uns Zeiselbestimmungen ausgeführt, um dadurch die aufgestellte Formel nachprüfen zu können. Die Ergebnisse bestätigen die Formel $C_{15}H_{14}O_5$, für die sich eine Methoxylgruppe berechnete. Wahrscheinlich dürfte diese Abweichung von den Angaben von O'Neill und Perkin darauf zurückzuführen sein, daß das Santalin dieser beiden Forscher noch den Farbstoff A enthalten hat.

Da die Formel $C_{15}H_{14}O_5$ für das Santalin nun als sichergestellt betrachtet werden kann, war die nächstliegende Aufgabe, die Funktion der 5 Sauerstoffatome zu bestimmen. Um festzustellen, ob in dem Santalin eines oder mehrere der Sauerstoffatome in Form von Hydroxylgruppen vorliegen, wurden Acetyl- bzw. Benzoylderivate des Santalins dargestellt. Auf Grund der ausgeführten Untersuchungen, namentlich der Acetylbestimmungen, konnten zwei Hydroxylgruppen festgestellt werden. Die Acetylbestimmungen wurden auf mikrochemischem Wege ausgeführt.

Nach Mikro-Zeisel konnte, wie bereits oben gesagt, eine Methoxylgrupe sichergestellt werden.

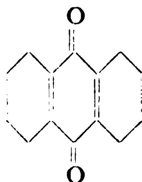
Die Formel $C_{15}H_{14}O_5$ kann also aufgelöst werden in $C_{14}H_9O_2(OH)_2OCH_3$. Somit waren von den fünf vorhandenen Sauerstoffatomen drei untergebracht. Es war also nur noch die Funktion zweier Sauerstoffatome aufzuklären. Da es aus den qualitativen Reaktionen unwahrscheinlich erschien, daß das Santalin in Form einer Carbonsäure vorliegt, oder daß es ausgesprochene Keto- bzw. Aldehydgruppen besitzt, lag die Vermutung ziemlich nahe, daß Santalin ein Chinonabkömmling sei. Lag chinoide Bindung vor, so mußte das reduzierte Acetylprodukt von neuem acetyliert werden können und dadurch ein Körper mit vier Acetylgruppen entstehen. Diese Vermutung hat sich bestätigt. Es konnten in der Tat in dem reduzierten Acetylsantalin nach erneuter Acetylierung vier Acetylgruppen nach der Mikromethode festgestellt werden. Auf Grund dieser Ergebnisse kann wohl angenommen werden, daß das Santalin ein Chinonabkömmling ist.

In der Absicht, einen tieferen Einblick in die Molekularstruktur des Santalins zu bekommen und in der Hoffnung, vor allem Auskunft über den Kohlenwasserstoffkern zu erlangen, von dem das Santalin sich ableitet, wurde dasselbe der trockenen Destillation mit Zinkstaub unterworfen. Das Destillat, dessen Ausbeute wie bei den meisten Zinkstaubdestillationen sehr gering war, konnte durch Wasserdampfdestillation gereinigt werden. Da es nicht gelang, das durch Ausschütteln mit Äther erhaltene Produkt vollständig rein zu erhalten — die Menge war so gering, daß eine fraktionierte Destillation im Vakuum nicht ausgeführt werden konnte — wurde dasselbe der Oxydation mit Kohlensäure unterworfen. Hierbei konnte ein schwach gelblich gefärbter kristallinischer Körper erhalten werden, der aller Wahrscheinlichkeit nach Anthrachinon ist. Die Ausbeute war aber zu gering, um nach mehrmaligem Umlösen genauere Untersuchungen anstellen zu können. Die Farbreaktion auf Anthrachinon nach Liebermann durch Kochen der Substanz mit Natron-

lauge, Wasser und Zinkstaub sowie nach Claus[14]) durch Versetzen des Gemisches von Substanz und Natriumamalgam mit Alkohol bzw. Äther fielen positiv aus.

Dieselben Ergebnisse wie bei der Reduktion mit Zinkstaub konnten auch durch Reduktion mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor in zugeschmolzenen Röhren bei 220° erhalten werden. Nachdem der Röhreninhalt einer Wasserdampfdestillation unterworfen worden war, wurde das Destillationsprodukt mit Chromsäure oxydiert. Aber auch hier war die Ausbeute zu gering, um nach dem Umlösen eingehendere Untersuchungen anstellen zu können. Die Farbreaktionen nach Liebermann und Claus ließen ebenfalls auf Anthrachinon schließen.

Es darf also wohl angenommen werden, daß der Kohlenwasserstoffkern des Santalins das Anthracen ist und daß das Santalin, da chinoide Bindung bereits erwiesen ist, aller Wahrscheinlichkeit nach ein Anthrachinonabkömmling sein dürfte.



Auch der Umstand, daß das Santalin bei der katalytischen Reduktion bei gewöhnlicher Temperatur keinen Wasserstoff aufnimmt, steht mit obiger Annahme in Einklang. Analoges Verhalten ist bei Anthrachinon und seinen Derivaten allgemein beobachtet worden[15]).

Wenn das Santalin $C_{15}H_{14}O_5$ ein Anthrachinonabkömmling ist, so sind die Kohlenstoffatome bereits alle festgelegt. Anthrachinon $C_{14}H_8O_2$ verlangt 14 Kohlenstoffatome und das fünfzehnte ist in Form der Methoxylgruppe untergebracht.

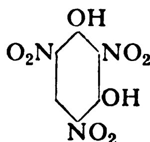
Um etwas über die Stellung des Substituenten in dem Santalinmolekül zu erfahren, wurde das Santalin der Oxydation unterworfen. Von den verschiedensten Oxydationsmitteln, die zur Anwendung gelangten, konnten bisher mit Salpetersäure in Eisessiglösung die besten Ergebnisse erzielt werden. Bei dieser Oxydation wurde neben einer größeren Menge von Oxalsäure ein stark gelb färbender, intensiv bitter schmeckender Körper erhalten, der durch Überführung in das Kaliumsalz und allmähliches Ansäuern durch fraktionierte Ausätherung gereinigt und in Form gelber Nadeln vom Schmp. 173° erhalten werden konnte. Auf Grund der physikalischen Eigenschaften dieses Körpers lag die Vermutung nahe, daß es sich im vorliegenden Falle um Styphninsäure handelt. Daß die Vermutung in der Tat richtig war, ergab sich aus dem Mischschmelzpunkt dieses Körpers mit vollständig reiner Styphninsäure sowie aus den Ergebnissen der Elementaranalysen.

Außer der Styphninsäure entstand bei der Oxydation mit Salpetersäure noch ein Körper von stark sauren Eigenschaften. Ob

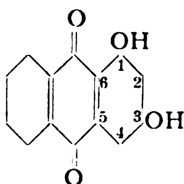
[15]) Jour. of Tokio chem. Soc. **39**, 1051—1115 (1918).
[14]) Ber. **10**, 927 (1877).

aber dieser Körper ein zweites Spaltprodukt darstellt, erscheint namentlich hinsichtlich seiner Farbe und seines schlechten Kristallisationsvermögens mehr als fraglich. Vielleicht ist es ein Nitroderivat, dem noch das Skelett des Santalinmoleküls zugrunde liegt und das durch die Anhäufung der Nitrogruppen einen so stark sauren Charakter angenommen hat, daß es aus Kaliumbicarbonat Kohlensäure frei macht. Leider konnte diese Verbindung aus Materialmangel noch nicht näher untersucht werden.

Durch die Bildung der Styphninsäure wird die Stellung der beiden Hydroxylgruppen festgelegt. Styphninsäure ist Trinitroresorcin



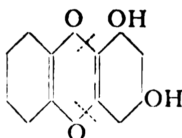
In diesem Körper stehen die Hydroxylgruppen in Metastellung zueinander. Wenn angenommen wird, daß das Santalin ein Anthrachinonabkömmling ist, so müssen auf Grund der Bildung von Styphinsäure bei der Oxydation die Hydroxylgruppen in folgender Stellung stehen:



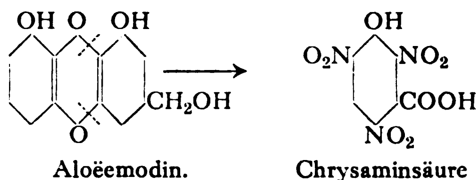
Eine andere Stellung der Hydroxylgruppen erscheint durch die Bildung der Styphninsäure ausgeschlossen.

Die Bildung der Styphninsäure aus der angenommenen Formel läßt sich folgendermaßen erklären. Bei der Einwirkung der Salpetersäure findet eine Nitrierung in 2 und 4 statt, die ja durch die Anwesenheit der beiden Hydroxylgruppen in diesen beiden Punkten sehr begünstigt ist. Wird dann bei weiterer Einwirkung der Salpetersäure eine Sprengung des Moleküls verursacht, so ist es verständlich, wenn bei 6 noch eine Nitrogruppe eintritt. Durch das Vorhandensein der basischen Hydroxylgruppen in Ortho- und Parastellung wird der Eintritt in diesen Punkt sehr erleichtert. Auch die beiden Nitrogruppen in 2 und 4 bedingen, wenn auch erschwerend, eine Nitrierung in Meta-Stellung, d. h. in 6. Eine Substitution bei 5 erscheint sehr unwahrscheinlich, da sämtliche vorhandenen Substituenten den Eintritt in diesen Punkt erschweren.

Daß das Anthrachinonmolekül eine Spaltung in der angedeuteten



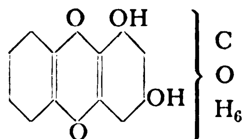
Weise erfahren kann, dafür sind bereits Beispiele bekannt. Bei der Oxydation des Aloëemodins mit Salpetersäure entsteht nämlich als Abbauprodukt Chrysaminsäure[16]) = 2-4-6-Trinitro-*m*-oxybenzoesäure.



Aloëemodin. Chrysaminsäure

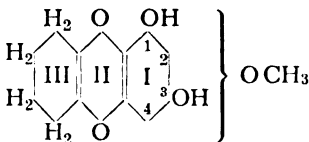
Bei weiterer Oxydation der Chrysaminsäure mit Salpetersäure wird diese allmählich in Pikrinsäure umgewandelt.

Auf Grund dieser Erwägung erscheint der Schluß nicht unberechtigt, daß die beiden Hydroxylgruppen im Santalin sich tatsächlich in der angegebenen Stellung befinden und daß nicht etwa eine dieser Hydroxylgruppen erst durch Oxydation mit Salpetersäure neu entstanden ist. Wenn nun das Anthrachinonskelett mit den beiden Hydroxylgruppen in *m*-Stellung im Santalinskelett als sehr wahr-



C
O
H_6

scheinlich angesehen wird, so ist von der Formel $C_{15}H_{14}O_5$ bereits $C_{14}H_8O_4$ festgelegt und es müssen nur noch ein Kohlenstoff-, ein Sauerstoff- und sechs Wasserstoffatome untergebracht werden. Da aber in dem Molekül des Santalins eine Methoxylgruppe nachgewiesen worden ist, so muß ein Wasserstoffatom dieses Dioxyanthrachinons durch die Methoxylgruppe ersetzt werden und dann sind nur noch die Haftstellen für vier Wasserstoffatome festzustellen. Diese Wasserstoffatome sind nur unterzubringen, wenn ein teilweise hydrierter Kern angenommen wird, und zwar muß, da das Santalin phenolischen Charakter zeigt, der Kern III hydriert sein.



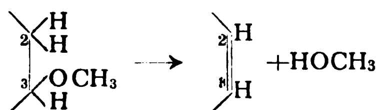
OCH_3

Die Methoxylgruppe dürfte dann vielleicht in 2 oder 4 angesetzt sein, oder sie müßte an Stelle eines Wasserstoffatoms am hydrierten Kern sitzen. Im letzteren Falle würde man es dann aber mit einem verhältnismäßig labilen Körper zu tun haben, da die Methoxylgruppe

---

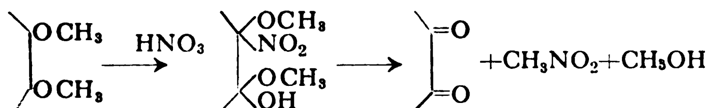
[16]) Journ. Pharm. et Chimie, **4**, 241.

in 1, 4-Stellung zu einem Wasserstoffatom stehen würde und infolgedessen leicht Methylalkohol unter Bildung einer Doppelbindung abgesprengt werden könnte.

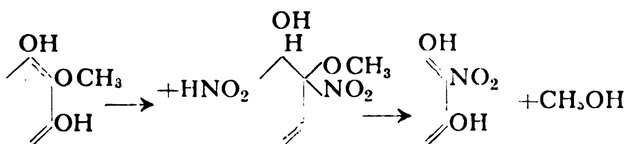


Aus der Literatur sind, soweit hier übersehen werden konnte, derartige in der Natur vorkommende Verbindungen nicht bekannt geworden.

Ob die Methoxylgruppe in 2 oder 4 angesetzt sein kann, erscheint durch die Bildung der Styphninsäure auch noch sehr fraglich. Es sind zwar einige Beispiele bekannt, daß Methoxylgruppen bei der Behandlung mit Salpetersäure abgetrennt werden können. Es sei hierbei an das Brucin erinnert, das bei der Behandlung mit Salpetersäure 2 Methoxylgruppen verliert und in ein Chinon übergeht.



Auch das Studium der Tri- und Tetramethoxybenzole[17]) hat ähnliche Ergebnisse gezeitigt, welche zeigen, daß zuweilen die Methylierung der Hydroxylgruppen gegen einen Angriff durch Oxydationsmittel nicht schützt. Den Austausch der Methoxylgruppe durch eine Nitrogruppe im Satalinmolekül kann man sich etwa folgendermaßen erklären: Die bei der Oxydation sich bildende salpetrige Säure lagert sich an die Doppelbindung an und es könnte dann unter Zurückbildung der Doppelbindung Methylalkohol abgespalten werden.

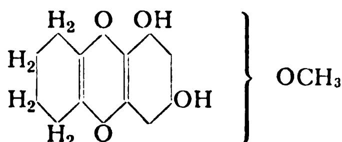


Ob die Reaktion aber wirklich in diesem Sinne verläuft, kann mit Sicherheit noch nicht entschieden werden; aus diesem Grunde muß die Frage über die Stellung der Methoxylgruppe vorläufig noch unbeantwortet bleiben.

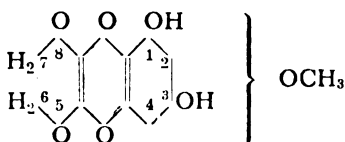
Die Oxydation des Santalins mit Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung führte zu einem Farbstoff, der in Aussehen und Eigenschaften mit dem Santalin viel Ähnlichkeit hatte, dem aber auf Grund der Elementaranalyse die Formel $C_{15}H_{10}O_7$ zugeschrieben werden mußte.

[17]) Will, Ber. 21, 607.

Wie aus der Elementarformel ersichtlich, hat sich dieser Farbstoff von dem Santalin nur dadurch unterschieden, daß an Stelle von 4 Wasserstoffatomen 2 Sauerstoffatome eingetreten sind. Die Bildung einer solchen Verbindung ließe sich aus der angenommenen Formel leicht erklären.

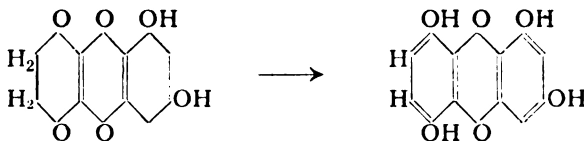


Bei der Einwirkung des Oxydationsmittels werden zweimal je zwei Wasserstoffatome aboxydiert und durch ein Sauerstoffatom ersetzt, so daß eine Verbindung von nebenstehender Formel entstehen



könnte.

Ebensogut könnten allerdings auch je zwei andere Wasserstoffatome ersetzt werden, z. B. die Wasserstoffatome bei 7 und 8, 6 und 7 oder 5 und 7. Es ist wohl als sehr wahrscheinlich anzunehmen, daß dieser Körper dann eine tautomere Umlagerung erleidet, und zwar nach folgender Formel:

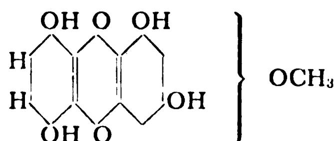


Beim Acetylieren dieses Körpers müßte man alsdann zu einer Verbindung gelangen, die 4 Acetylgruppen enthält.

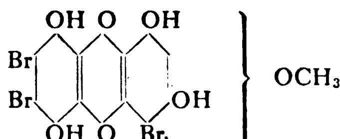
Dem Studium der Acetylprodukte wird es vorbehalten sein, hierüber Aufklärung zu schaffen.

Daß in der Tat verschiedene Wasserstoffatome aboxydiert werden können, ist aus der Untersuchung der Bromierungsprodukte des Santalins ersichtlich geworden. Bei der Bromierung in Eisessiglösung konnten zwei isomere Bromprodukte isoliert werden, von denen das eine in Äther löslich, das andere dagegen unlöslich ist. Diese Bromprodukte wurden anfangs als Tribromsantalin betrachtet. Eine derartige Verbindung war jedoch mit der aufgestellten Formel nicht in Einklang zu bringen. Durch Reduktion mit Zinkstaub in Eisessiglösung konnten diese Bromprodukte entbromt werden. Sie gingen dabei zunächst unter Bildung von Leukobasen in rote Farbstoffe über, die wahrscheinlich mit dem Farbstoff, der bei der Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd entstand, isomer sind. Beiden Farbstoffen mußte jedenfalls auf Grund der Elementaranalysen die Formel

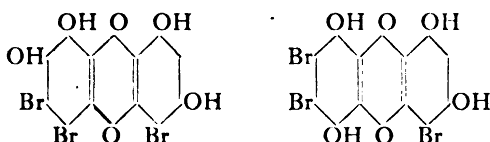
$C_{15}H_{10}O_7$ zugeschrieben werden. Durch die Einwirkung des Broms dürfte also aller Wahrscheinlichkeit nach zunächst eine Oxydation stattgefunden haben, und zwar in dem Sinne, wie sie bei der Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd angenommen worden ist.



Aus dem so erhaltenen Körper wird die Bildung eines Tribromderivats verständlich.



Die Bildung eines isomeren Bromproduktes kann aber nur so erklärt werden, daß die Oxydation an verschiedenen Wasserstoffatomen stattfindet, so daß bereits bei der Oxydation zwei isomere Tetraoxyanthrachinone gebildet werden, die natürlich auch verschiedene Bromprodukte liefern müssen, z. B.:



Zu sehr interessanten Ergebnissen gelangt man bei der Oxydation mit Kaliumferricyanid, die mit einer Ausbeute bis zu 10% zu einem farblosen kristallinischen Körper führt. Durch Umlösen aus Alkohol konnte dieser Körper in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 83.5° erhalten werden. Durch Farbreaktionen mit konzentrierter Schwefelsäure sowie durch Mischschmelzpunkt mit reinem aus Sandelholz hergestellten Homopterocarpin konnten dies Kristalle als Homopterocarpin identifiziert werden. Leider gelang es bisher noch nicht, einen Einblick in die chemische Struktur dieses so interessanten Körpers zu bekommen. Die Untersuchung dieses Stoffes ist noch in Gang.

Interessant ist die Bildung des Homopterocarpins aus dem Santalin insofern, als Homopterocarpin im Sandelholz in freiem Zustand enthalten ist. Man könnte also annehmen, daß die Oxydation in vitro in derselben Weise vor sich geht, wie in der Pflanze selbst: daß also auch in der Natur das Homopterocarpin aus dem Santalin gebildet wird. Diese Ansicht wird noch verstärkt dadurch, daß auch im Holz von Baphia nitida, in welchem Perkin Santalin nachgewiesen hat, das Homopterocarpin gefunden wurde, während ein Vor-

kommen von Homopterocarpin in anderen Hölzern, die kein Santalin enthalten, bisher nicht bekannt geworden ist. In größerer Menge entstand bei der Oxydation mit Kaliumferricyanid ein phenolartiger, brauner Körper, der jedoch bis jetzt nicht kristallinisch erhalten werden konnte. Durch mehrmalige Überführung in das Kaliumsalz wurde versucht, diesen Körper zu reinigen. Bei der Elementaranalyse konnten aber keine übereinstimmenden Werte erhalten werden, selbst nicht, wenn der Körper über die Acetylverbindung gereinigt worden war. Vielleicht zu demselben, aber jedenfalls zu einem ähnlichen Körper führte die Kalischmelze des Santalins. Die Untersuchung dieser Körper wurde aber vorläufig aufgegeben, da zunächst noch wichtigere Untersuchungen vorlagen.

Bei der Behandlung mit Ozon wurde das Santalin zum großen Teile bis zur Oxalsäure abgebaut. Außerdem entstand eine braune, schmierige Masse, die durch Auswaschen mit Essigäther in einen löslichen und einen unlöslichen Teil zerlegt werden konnte. Aldehyde hatten sich nicht gebildet. Beide Teile hatten phenolartigen Charakter und konnten durch Überführung in das Kaliumsalz gereinigt werden. Aus Mangel am Material konnte diese Verbindung bisher noch nicht genauer untersucht werden.

Zusammenfassung:

1. Aus dem Sandelholz konnten außer dem Santalin und dem Desoxysantalin noch zwei weitere Farbstoffe, die Farbstoffe A und B, isoliert werden.

2. Von allen vier Farbstoffen wurden die Absorptionskurven aufgenommen.

3. Die Formel $C_{24}H_{22}O_8$ von O'Neill und Perkin für das Santalin wird auf Grund der Molekulargewichtsbestimmung des Diacetylsantalins abgelehnt und die Formel $C_{15}H_{14}O_5$ wieder aufgestellt.

4. Zwei Hydroxylgruppen wurden durch die Bildung des Diacetyl- und Dibenzoylsantalins sichergestellt.

5. Auf Grund der Mikro-Zeisel-Bestimmung wurde eine Methoxylgruppe bestimmt.

6. Durch Acetylierung des reduzierten Acetylproduktes konnte ein Tetraacetylprodukt isoliert und dadurch der chinoide Charakter des Santalins bewiesen werden.

7. Die Zinkstaubdestillation sowie die Reduktion mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor lieferte Anthracen, das allerdings nur in Form seines Oxydationsproduktes des Anthrachinons durch Farbreaktion nachgewiesen werden konnte.

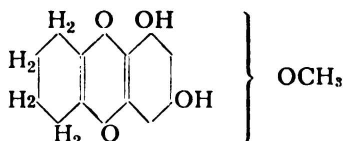
8. Durch die Bildung der Styphninsäure bei der Oxydation mit Salpetersäure ist die Stellung der beiden Hydroxylgruppen festgelegt.

9. Die Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd führte zu einer Verbindung $C_{15}H_{10}O_7$.

10. Durch Bromierung des Santalins konnten zwei isomere Bromprodukte $C_{15}H_7O_7Br_3$ isoliert werden.

11. Die Oxydation mit Kaliumferricyanid führte zum Homopterocarpin.

Als Strukturbild, das mit allen erwiesenen Tatsachen in besten Einklang zu bringen ist, kann für das Santalin vorläufig die Formel



aufgestellt werden.

Experimenteller Teil.

Der zur Verfügung stehende Farbstoffextrakt der Firma Gehe & Co. mit dem die ersten Versuche ausgeführt wurden, war nach den Angaben dieser Fabrik durch Extraktion des Sandelholzes mit heißem Alkohol und Einengen der alkoholischen Farbstofflösung im Vakuum erhalten worden. Die Trennung der Farbstoffe sollte zunächst nach dem Verfahren von O'Neill und Perkin durchgeführt werden.

Herstellung der Farbstoffe.

1. Fällung mit Bariumhydroxyd.

10 g Sandelholzextrakt wurden in 100 ccm heißem Alkohol gelöst. Die siedende alkoholische Lösung versetzte man mit einer gesättigten Bariumhydroxydlösung und filtrierte den sich ausscheidenden rotvioletten Farblack ab. Dieser Farblack wurde zunächst mit siedendem Alkohol und darauf mit siedendem Wasser ausgewaschen. Nach dem Auswaschen wurde der so gereinigte Farblack in Wasser suspendiert, mit verdünnter Salzsäure zersetzt und der ausgeschiedene Farbstoff auf einem Filter gesammelt. Zur Entfernung von mineralischen Bestandteilen wurde der Farbstoff mit stark verdünnter Salzsäure gewaschen und schließlich mit destilliertem Wasser so lange nachgespült, bis das Waschwasser vollständig neutrale Reaktion zeigte. Der so gereinigte Farbstoff wird in möglichst wenig Alkohol gelöst, auf Quarzsand eingedampft und im Extraktionsapparat mit Essigäther extrahiert. Im Extraktionskölbchen scheidet sich ein Teil des Santalins ab, von dem eine weitere Menge durch Einengen des Essigäthers erhalten werden konnte. Der auf 15—20 ccm eingeengte Essigäther wurde vom abgeschiedenen Santalin abfiltriert und in 100 ccm Äther gegossen. Hierbei schied sich der Rest des Santalins in hellroten Flocken ab. Die ätherische Lösung wurde vom Santalin abfiltriert und der Äther im Vakuum verdampft. Der sich dabei abscheidende Farbstoff war das von O'Neill und Perkin

gefundene Desoxysantalin. Die Ausbeute des Desoxysantalins beträgt 1.5 g = 15% des angewandten Extraktes.

Das aus dem Äther erhaltene Santalin wurde im Vakuum getrocknet, da es an der Luft sehr leicht durch Oxydation einen dunkleren Farbton annimmt. Die gesamte Ausbeute des mit Santalin bezeichneten Farbstoffes beträgt 5.1 g = 51% des angewandten Extraktes.

II. Fällung mit neutralem Bleiacetat.

Wenn man die heiße alkoholische Farbstofflösung statt mit Bariumhydroxydlösung mit einer Lösung von neutralem Bleiacetat versetzte und den erhaltenen Bleilack dann wie oben weiterverarbeitete, kam man zu denselben Ergebnissen. Man erhielt 50—51% Santalin und 15% Desoxysantalin.

III. Fällung mit basischem Bleiacetat.

Zu anderen Resultaten gelangt man durch Fällung der alkoholischen Lösung mit basischem Bleiacetat. 10 g Extrakt wurde in 100 ccm heißem Alkohol gelöst. Die siedend heiße alkoholische Lösung wurde mit basischem Bleiacetat versetzt und der sich ausscheidende Farblack abfiltriert und nach der bekannten Weise weiterbehandelt. Man erhält daraus etwa 1.3 g = 13% Desoxysantalin, aber nur 0.5 g = 6% des vorher mit Santalin bezeichneten Farbstoffes. Es stellte sich auch bald heraus, daß dieser Farbstoff mit dem Santalin nicht identisch war. In kaltem Alkohol ist dieser Farbstoff unlöslich, während er sich in heißem Alkohol, wenn auch schwer, löst; auch in Wasser zeigte dieser Farbstoff eine geringe Löslichkeit. Santalin löst sich dagegen in Alkohol sehr leicht, während es in Wasser vollständig unlöslich ist.

Dieser in kaltem Alkohol unlösliche Farbstoff wird in folgendem als Farbstoff A bezeichnet werden.

Das Filtrat der basischen Bleiacetatfällung konnte mit Bariumhydroxydlösung gefällt werden. Bei Weiterverarbeitung des entstehenden Farblacks konnten hieraus dann 4.5 g = 45% Santalin und noch etwa 0.1—0.2 g = 1—2% Desoxysantalin gewonnen werden.

Zweckmäßigste Trennung der Farbstoffe.

Farbstoff A.

10 g Extrakt werden mit 100 ccm kaltem Alkohol behandelt, vom Ungelösten abfiltriert und dieser Rückstand zur Entfernung der letzten Reste Santalin so lange mit kaltem Alkohol nachgewaschen, bis dieser farblos blieb. Der Rückstand betrug 0.6 g = 6% des angewandten Extraktes. Er erwies sich identisch mit dem Farbstoff, der bei der basischen Bleiacetatfällung erhalten und dort als Farbstoff A bezeichnet wurde. Die Identität konnte spektralanalytisch festgestellt werden.

Santalin und Desoxysantalin.

Die bei der Herstellung des Farbstoffes A erhaltene alkoholische Farbstofflösung wurde heiß mit einer konzentrierten Lösung von Bariumhydroxyd versetzt und der sich abscheidende Farblack nach der bekannten Methode weiterbehandelt. Es konnten hieraus dann 4.5 g = 45% Santalin, und 1.5 g = 15% Desoxysantalin, erhalten werden.

Farbstoff B.

Der Quarzsand, auf welchem der Farbstoff zur Extraktion eingedampft wird, konnte selbst bei tagelanger Extraktion mit Essigäther nicht wieder farblos erhalten werden. Nach genügender Extraktion blieb der Essigäther schließlich vollständig farblos, während der Quarzsand noch stark gefärbt blieb. Der an dem Quarzsand haftende Farbstoff wird mit verdünnter Kalilauge herabgelöst und durch Salzsäure wieder gefällt. Die Ausbeute betrug etwa 4% des angewandten Extraktes. Dieser Farbstoff soll vorläufig als Farbstoff B bezeichnet werden.

Reinigung der Farbstoffe.

Zur Reinigung wurden die Farbstoffe in möglichst wenig verdünnter Kalilauge gelöst und mit verdünnter Salzsäure wieder gefällt. Der Farbstoff wurde dann zur Entfernung von mineralischen Bestandteilen mit stark verdünnter Salzsäure behandelt und schließlich mit destilliertem Wasser bis zur neutralen Reaktion nachgewaschen. Die Farbstoffe mußten dann im Vakuum getrocknet werden, da sie sich in diesem feuchten Zustand an der Luft leicht veränderten. Zur Feststellung von physikalischen Konstanten mußten die Farbstoffe auf diese Weise dreimal über die Kaliumverbindung gereinigt und schließlich im Vakuum bei 100° über Phosphorpentoxyd getrocknet werden.

Spektralanalytische Untersuchungen.

Um die Reinheit der Farbstoffe festzustellen, wurden dieselben einer spektralanalytischen Untersuchung unterworfen. Wenn die Farbstoffe dreimal über die Kaliumverbindung gereinigt waren, konnten sie als rein betrachtet werden, jedenfalls konnte nach einer weiteren Reinigung eine Änderung der Absorptionskurve nicht mehr beobachtet werden. Zur Untersuchung gelangten die Kalisalze, und zwar um die vier Farbstoffe miteinander vergleichen zu können, alle unter genau den gleichen Bedingungen. Es genügte, die Untersuchung bei einer Konzentration von etwa $^1/_{10000}$ molarer Lösung durchzuführen. Vermittels Filtration durch ein Ultrafilter, welches vorher auf seine Dichtheit gegen kolloidal gelöste Stoffe geprüft war, konnte festgestellt werden, daß es sich um echte Farbstofflösungen handelte.

Herstellung der Lösungen.

25.216 mg Santalin wurden in 50.43 ccm $n/_{100}$ KOH, 21.750 mg Desoxysantalin in 43.50 ccm $n/_{100}$ KOH, 22.281 mg Farbstoff A in

44.56 ccm $n/_{100}$ KOH und 24.756 mg Farbstoff B in 49.51 ccm $n/_{100}$ KOH gelöst. Die so erhaltenen Lösungen wurden auf das 20fache mit Wasser verdünnt und mit dem Spektralphotometer nach König-Martens in 2.5 und 12 cm Schichtdecke bei Nernst- und Quecksilberlicht untersucht. Die abgelesenen Winkel sind in Tabelle I vereinigt.

Tabelle I.

Santalin.

λ	2 cm α_1	2 cm α_2	5 cm α_1	5 cm α_2	α_1	α_2
404	65	42	74.3	23	(Hg 74.3	23.0)
436.8			77.3	23	(Hg 47.3	23.0)
471.3	69	36				
491.6	70	32 (Hg 73	35)			
492.2	70.5	31.5				
501.6	71.3	31.5				
546.4	66	39.5	80.3	23.5	(Hg 81.0	24.0)
579	62.4	42.5	79.8	39.7	(Hg 74.5	33.0)
587,6			67.0	43.8		
					12 cm α_1	12 cm α_2
615.2					63.8	36.6

Desoxysantalin.

λ	2 cm α_1	2 cm α_2	5 cm α_1	5 cm α_2	12 cm α_1	12 cm α_2
404.7			(Hg 71.0	34.0)		
438.3			(Hg 74.0	37.0)		
471.3	67.0	42.5				
491.6	65.0	38.5				
492.2	64.0	38.2	78.0	21.0		
501.6	64.2	40.0	78.5	22.0		
					5 cm	
546.4			70.0	33.0	(Hg 73.5	38.0)
					12 cm	
579					72.5	32.8
					(Hg 75.7	37.0)
587.6					68.8	37.0

Farbstoff A.

λ	5 cm α_1	5 cm α_2	12 cm α_1	12 cm α_2
404,7	(Hg 73.0	39.0)		
436.8	Hg 72.5	41.5		
471.3	72.0	30.0		
491.6	72.5	29.0		
501.6	72.5	31.2		
546.4	67.0	39.0	79.8	22.0
			(Hg 80.1	23.5)
579			75.0	27.5
			(Hg 75.5	29.0)
587.6			73.8	30.0
615.2			68.1	37.2

Farbstoff B.

	5 cm		12 cm	
λ	α_1	α_2	α_1	α_2
404.7	(Hg 71.5	43)		
436.8	(Hg 70.5	45)	(Hg 80.5	26)
471.3	68.0	31.0		
491.6	69.0	32.0		
501.6	68.2	33.5		
546.4			75.0	26.0
			(Hg 76.5	28.0)
579			70.0	33.0
			(Hg 72.0	37.0)
587.6			68.0	35.0
615.2			63.0	41.0

Tabelle 2:

	Santalin			Desoxysantalin		
λ		E			E	
404.7	0.185	0.182	0.182 Hg		0.125 Hg	
436.8			0.212 Hg		0.128 Hg	
471.3	0.272			0.20		
491.6	0.316	0.325 Hg		0.212		
492.2	0.326			0.205	0.213	
501.6	0.335			0.193	0.211	
546.4	0.213	0.218	0.221 Hg		0.123	0.123 Hg
579	0.157	0.157	0.145 Hg			0.056
						0.057 Hg
587.6			0.076			0.044
615.2			0.036			

	Farbstoff A		Farbstoff B	
λ	E		E	
404.7	1.17 Hg		0.098 Hg	
436.8	0.107 Hg		0.087 Hg	0.087 Hg
471.3	0.143		0.122	
491.6	0.149		0.122	
501.6	0.141		0.114	
546.4	0.091	0.092	0.072	
		0.90 Hg	0.072 Hg	
579		0.070	0.051	
		0.068	0.049 Hg	
587.6		0.063	0.045	
615.2		0.042	0.029	

Berechnung des Extinktionskoeffizienten.

Der Extinktionskoeffizient wird nach der Bunsenschen Formel

$$E = \frac{\log \operatorname{tg} \alpha_1 - \log \operatorname{tg} \alpha_2}{d}$$

berechnet. α_1 und α_2 bedeuten die abgelesenen Winkel (s. Tabelle I) d gibt die Schichtdicke an, bei der die Untersuchung durchgeführt

wurde. Die sich daraus ergebenden Werte für *E* sind in Tabelle II zusammengestellt. S. 7 zeigt die graphisch dargestellten Absorptionskurven.

Dieselben Farbstoffe Santalin, Desoxysantalin, Farbstoff A und B konnten auch aus dem Santalin-Merck dargestellt werden.

Bequemer konnte man das Santalin verhältnismäßig rein durch Extraktion aus dem Sandelholz erhalten. Man extrahierte zu diesem Zweck geraspeltes Sandelholz zunächst mit Trichloräthylen[18]), um alle fettartigen Substanzen von vornherein auszuschalten, die bei der Verarbeitung des einfachen alkoholischen Extraktes Schwierigkeiten bereiten können. Darauf folgt eine Extraktion mit Äther, die das Desoxysantalin vollständig herauszieht. Aus dem so vorbereiteten Sandelholz kann dann durch Extraktion mit Alkohol ein Farbstoff gewonnen werden, der zu 95% aus reinem Santalin besteht.

Santalin.



$C_{15}H_{14}O_5$.

Das über das Kaliumsalz gereinigte Santalin wurde als rotes mikrokristallinisches Pulver erhalten, das bei 268° zu erweichen begann und bei Temperaturen über 300° verkohlte. Es ist in Alkohol, Eisessig, Aceton mit schöner roter Farbe löslich, während es in Chloroform, Benzol, Äther und Petroläther so gut wie unlöslich ist. In Kaliumbicarbonat war es ebenfalls unlöslich, während es sich in verdünnten Alkalien mit rotvioletter Farbe löst. Aus dieser Lösung konnte das Santalin durch Säure wieder gefällt werden. Durch Behandlung mit kalter konzentrierter Schwefelsäure geht das Santalin mit roter Farbe in Lösung, beim Verdünnen mit Wasser fällt der Farbstoff jedoch wieder aus.

Reaktionen.

Die alkoholische Lösung des Santalins zeigt, nachdem sie neun Monate dem Licht ausgesetzt war, keine sichtbare Veränderung.

Eisenchlorid bewirkt in alkoholischer Lösung einen Farbumschlag ins Braune.

Bei Zusatz von alkoholischer Borsäurelösung kann eine Veränderung der Farbstofflösung nicht beobachtet werden.

Versetzt man eine alkoholische Santalinlösung mit Ammoniak, so wird die Lösung violett gefärbt. Aus dieser Lösung kann durch Zusatz von Alaun ein violetter Aluminium-, und durch Zusatz von Eisensalzen ein brauner Eisenlack gefällt werden. Die Lösung des Ammoniumsalzes verliert beim Erhitzen Ammoniak, während aus der Lösung der Alkalisalze durch Abdampfen die santalsauren Alkalien als amorphe violette Masse erhalten werden. Die Salze

---

[18]) Die Dr. Alexander Wacker-Gesellschaft für elektrochemische Industrie m. b. H., München, hat uns größere Mengen Trichloräthylen kostenlos zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle der Gesellschaft unseren verbindlichsten Dank abstatten.

der Erdalkalien und schweren Metalloxyde können durch doppelte Umsetzung aus dem Kalisalz als violette Pulver erhalten werden. Nur das Silbersalz ist braun gefärbt. Versetzt man die alkoholische Lösung des Santalins mit einer alkoholischen Kaliumacetatlösung, so scheidet sich ein rotviolettes Kaliumsalz aus. Die heiße alkoholische Santalinlösung gibt mit basischem Bleiacetat keinen Niederschlag, während mit neutralem Bleiacetat eine violette Fällung entsteht. Sowohl die alkoholische wie die alkalische Lösung des Santalins bilden mit Silbernitrat einen Silberspiegel, auch Fehlingsche Lösung wird in der Hitze reduziert. Mit Phenylhydrazin bildet das Santalin jedoch keine Verbindung.

Versetzt man eine Eisessiglösung des Santalins mit einem Überschuß von Brom und betupft mit dieser noch roten Lösung die Haut, so wird diese kaum noch gefärbt, während die reine Eisessiglösung die Haut stark rot färbt. Bei der Reduktion mit Zinkstaub in einer Eisessiglösung nimmt das Santalin sofort Wasserstoff auf und wird entfärbt, die rote Farbe wird jedoch durch Einwirkung der Luft wieder hergestellt. Bei der katalytischen Reduktion bei Zimmertemperatur nimmt das Santalin keinen Wasserstoff auf, der Farbstoff bleibt unverändert.

Erhitzt man das Santalin auf dem Wasserbade mit 2%iger Schwefelsäure, so bleibt das Santalin ebenfalls unverändert. Es liegt also kein Glucosid vor.

Elementaranalysen.

Das analysenreine Santalin, bei 100° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet, wurde nach der Mikromethode über Kupferoxyd verbrannt.

6.060 mg Sbst.: 14.614 mg CO_2, 2.519 mg H_2O. — 3.438 mg Sbst.: 8.250 mg CO_2, 1.573 mg H_2O. — 3.332 mg Sbst.: 8.035 mg CO_2, 1.510 mg H_2O.

I.	Kohlenstoff 65.75%	Wasserstoff 4.8%
II.	„ 65.45%	„ 5.12%
III.	„ 65.77%	„ 5.1%

$C_{15}H_{14}O_5$. Ber.: Kohlenstoff 65.69, Wasserstoff 5.11%.

5.225 mg Santalin gaben 4.74 mg AgJ, entsprechend 0.6258 mg OCH_3; berechnet für eine OCH_3-Gruppe 0.5913 mg OCH_3. — 5.472 mg Santalin gaben 4.69 mg AgJ, entsprechend 0.6192 mg OCH_3; berechnet für eine OCH_3-Gruppe 0.6191 mg OCH_3.

Molekulargewichtsbestimmungen.

Die Molekulargewichtsbestimmungen sowohl nach der ebullioskopischen Methode unter Anwendung von Aceton als Lösungsmittel wie nach der kryoskopischen Methode in Eisessiglösung führten zu keinem Ergebnis, weil das vollständig reine, bei 100° getrocknete Santalin eine zu geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln zeigte. Molekulargewichtsbestimmungen gelangen nur nach der Mikromethode von Rast bei einigen Santalinderivaten, von denen später die Rede sein wird.

Diacetylsantalin.



0.5 g Santalin wurden in 9 ccm über Bariumoxyd getrocknetes Pyridin gelöst, mit 3.6 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und mehrere Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Der schön rote Farbton des Santalins verschwand und die Lösung nahm eine bräunliche Farbe an. Zur Verseifung des überschüssigen Essigsäureanhydrids wird die Lösung in 250 ccm Wasser gegossen und auf dem Wasserbade kurze Zeit erhitzt. Der ausgefallene hellbraune amorphe Niederschlag wurde abgesaugt und zur Entfernung des Pyridins erschöpfend mit Wasser ausgewaschen. Das entstandene Produkt war in Kalilauge unlöslich, erst bei längerer Berührung mit dieser bzw. beim Erhitzen ging der Körper mit roter Farbe in Lösung. Aus dieser Lösung konnte durch Säure wieder Santalin gefällt werden. Das Acetylprodukt ist löslich in Benzol, Eisessig, Pyridin, Campher, und konz. Schwefelsäure, unlöslich in Wasser, Alkohol, Äther und Petroläther. Um den Körper in kristallinischer Form zu erhalten, wurde er in Benzol gelöst und einige Tage unter eine Glasglocke gestellt, unter welcher sich auch leicht siedender Petroläther befand. Der Petroläther diffundierte in das Benzol hinein und das Acetylprodukt fiel dabei kristallinisch aus. Es wurde scharf abgesaugt und im Vakuum über Phosphorpentoxyd bei 100° getrocknet. Die Ausbeute beträgt 0.55 g. Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

6.868 mg Sbst.: 16.044 mg CO_2, 3.276 mg H_2O.

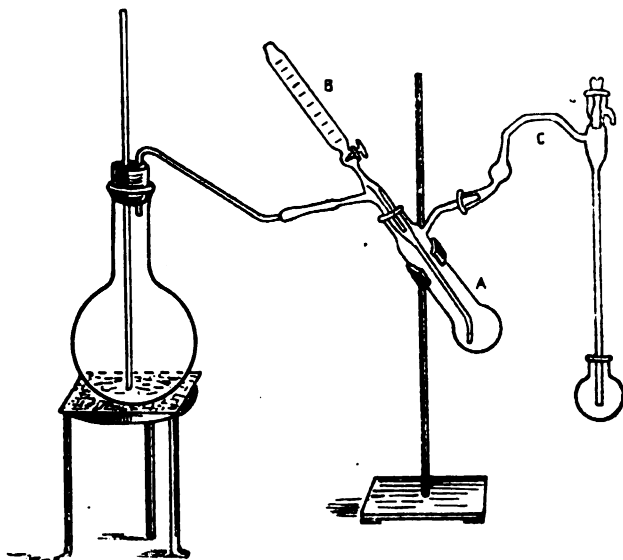
$C_{19}H_{18}O_7$. Ber.: C 63.69, H 5.03.
Gef.: C 63.72, H 5.3.

Acetylbestimmungen.

Für die Acetylbestimmungen, die mikrochemisch ausgeführt werden mußten, wurde ein neuer Apparat ausprobiert. Und zwar wurde hierfür der von dem einen von uns in diesem Archiv, 1924, Heft 1, S. 35, veröffentlichte Apparat für Mikrostickstoffbestimmung benutzt, der sich als sehr geeignet erwies, wenn das Kölbchen während der Verseifung mit einer eingeschliffenen Steigröhre versehen und der seitliche Ansatz verschlossen wurde.

Zur Untersuchung wurden etwa 10—20 mg Substanz benötigt. Verseift wurde mit der 10fachen Gewichtsmenge von festem Bariumhydroxyd und etwa 3 ccm Wasser. Die Verseifung wurde im Kölbchen *A* durchgeführt mit verschlossenem seitlichem Ansatz und eingeschliffener Steigröhre. Zur Verseifung wurde mit einem Mikrobrenner etwa ½—2 Std. erhitzt, je nach Menge und Verseifbarkeit der Substanz. Nach dem Erkalten wurde die Steigröhre mit etwas destilliertem Wasser ausgespült, entfernt und durch Einsatz *B* ersetzt. Der seitliche Ansatz wurde wieder geöffnet und mit Einsatz *C* verbunden. Nun wurde mit Phosphorsäure (1.70) vorsichtig angesäuert und die frei werdende Essigsäure mit Waserdampf überdestilliert. Die Hauptmenge der Essigsäure ging in den ersten 5 Min. über, anfänglich wurden aber bei etwa 10—15 Min. Destillationsdauer zu niedrige

Werte erhalten. Nach 20 Min. Destillationsdauer reagierte der Tropfen am unteren Ende des Aufsatzes stets neutral. Sollte der Tropfen noch sauer reagieren, so ist die Bestimmung natürlich zu verwerfen. Das Destillat beträgt nach 20 Min. Destillationsdauer etwa 15—30 ccm. Ein zu langes Destillieren muß vermieden werden, da in sehr verdünnten Lösungen der Neutralpunkt schwerer zu erkennen ist. Man muß vor allem darauf achten, daß die Destillation nicht zu stark geht,



da dann leicht Spuren von Phosphorsäure mitgerissen werden können, die bei der Titration der geringen Mengen Essigsäure Fehler von mehreren Prozenten ausmachen würden. Die überdestillierte Essigsäure wurde mit Mikrobüretten mit $n/_{50}$ Kalilauge titriert. Als Indicator wurde Phenolphthalein verwendet. Die gefundenen Werte ließen deutlich erkennen, wieviel Acetylgruppen dem Molekül entsprechen.

12.897 mg Acetylprodukt verbrauchen zur Neutralisation der gebildeten Essigsäure 3.50 ccm KOH (F. 0.1965).

Berechnet für eine Acetylgruppe 2.45 mg CH_3COOH
„ „ zwei Acetylgruppen 4.32 mg „
„ „ drei „ 5.8 mg „
Gef.: 4.127 mg CH_3COOH.

11.33 mg Sbst. verbrauchten 3.08 ccm KOH (F. 0.1965).

Berechnet für eine Acetylgruppe 2.15 mg CH_3COOH
„ „ zwei Acetylgruppen 3.799 mg „
„ „ drei „ 5.1 mg „
Gef.: 3.31 mg CH_3COOH.

Die gefundenen Werte lassen nur z w e i A c e t y l g r u p p e n zu.

Molekulargewichtsbestimmung.

Die Molekulargewichtsbestimmung dieses Diacetylsantalins konnte nach der Mikromethode von **Rast** durchgeführt werden.

0.295 mg Santalin in 5.615 mg Campher gaben eine Depression von

5.5
5.5
6.5
5.5
6.2 Mittel: 6.08.
6.5
6.4
6.2 $C_{19}H_{18}O_7$. Ber.: Mol.-Gew. 358.
6.5 Gef.: Mol.-Gew. 346.
6.0

Daraus berechnet sich für das Santalin das Molekulargewicht zu 262 $C_{15}H_{14}O_5$ verlangt 274.

Reduktion des Diacetylsantalins.

0.4 g Diacetylsantalin wurden in Eisessig gelöst und mit Zinkstaub reduziert. Beim Eingießen in Wasser fiel ein gelblichbraun gefärbter Niederschlag aus, der abfiltriert und in Benzol gelöst wurde. Duch Hineindiffundierenlassen von Äther kann dieser Körper kristallinisch erhalten werden; der Schmelzpunkt liegt bei 183°. Das Reduktionsprodukt war in Benzol, Eisessig, Campher und heißem Alkohol, auch in konz. Schwefelsäure, löslich. Die Ausbeute betrug 0.35 g. Die Elementaranalyse ergab:

4.854 mg Sbst.: 11.319 mg CO_2, 2.359 mg H_2O.

Ber.: $C_{19}H_{20}O_7$. C 63.33, H 5.55.
Gef.: C 63.6, H 5.4.

Acetylierung des Reduktionsproduktes.

0.2 g reduziertes Diacetylsantalin wurden mit Essigsäureanhydrid und etwas entwässertem Natriumacetat einige Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Der braune amorphe Niederschlag, der sich beim Eingießen in Wasser bildete, wurde abgesaugt, getrocknet und in Benzol gelöst. Durch Hineindiffundierenlassen von Petroläther in diese Lösung konnte auch dieser Körper mikrokristallin erhalten werden. Die Ausbeute betrug 0.12 g. Das entstandene Produkt verkohlte ohne zu schmelzen bei 270—280°.

Die Elementaranalyse ergab:

4.321 mg Sbst.: 9.814 mg CO_2, 2.046 mg H_2O.

$C_{23}H_{24}O_9$. Ber.: C 62.16, H 5.40.
Gef.: C 61.94, H 5.26.

Die Acetylbestimmung ergab folgende Werte:

14.721 mg Sbst. verbrauchten zur Neutralisation der gebildeten Essigsäure 6.52 ccm KOH (F. 0.1965).

Berechnet für drei Hydroxylgruppen 6.608 mg CH_3COOH
Berechnet für vier Hydroxylgruppen 7.957 mg CH_3COOH
Berechnet für fünf Hydroxylgruppen 9.068 mg CH_3COOH
Gef.: 7.6874 mg CH_3COOH.

17.475 mg Sbst.: 8.495 ccm KOH.
Berechnet für drei Acetylgruppen 7.844 mg CH_3COOH
Berechnet für vier Acetylgruppen 9.446 mg CH_3COOH
Berechnet für fünf Acetylgruppen 10.765 mg CH_3COOH.
Gef.: 10.016 mg CH_3COOH.

12.870 mg Sbst.: 5.51 ccm KOH (F = 0.1965).
Berechnet für drei Acetylgruppen 5.777 mg CH_3COOH
Berechnet für vier Acetylgruppen 6.957 mg CH_3COOH
Berechnet für fünf Acetylgruppen 7.928 mg CH_3COOH.
Gef.: 6.4965 mg CH_3COOH.

Die erhaltenen Werte stimmen am besten für vier Acetylgruppen.

Dibenzoylsantalin.



$C_{29}H_{22}O_7$.

0.3 g Santalin werden mit 1.5 g Benzoesäureanhydrid innig verrieben, in eine Bombenröhre eingeschmolzen und 4 Std. bei 180° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Röhre, in welcher kein Druck herrscht, geöffnet und der Inhalt zur Entfernung der gebildeten Benzoesäure mit kochendem Wasser ausgewaschen. Der Rückstand wurde, da er durch Umlösen aus den verschiedensten Lösungsmitteln nicht kristallinisch erhalten werden konnte, in Benzol gelöst. Durch Hineindiffundierenlassen von Petroläther konnte hieraus dann das Benzoylprodukt kristallinisch erhalten werden. Die Ausbeute des schokoladenbraun gefärbten Benzoylproduktes betrug 0.45 g. Dibenzoylsantalin ist in Alkohol und Äther unlöslich. Es verkohlt ohne zu schmelzen bereits bei 200°.

Die Elementaranalyse ergab:

6.240 mg Sbst.: 16.460 mg CO_2, 2.609 mg H_2O.
$C_{29}H_{22}O_7$. Ber.: C 72.2, H 4.56.
Gef.: C 71.94, H 4.65.

Die trockene Destillation des Santalins mit Zinkstaub.

0.3 g Santalin wurde in Alkohol gelöst und, um eine möglichst innige Mischung mit dem Zinkstaub zu erhalten, portionsweise auf Zinkstaub eingedampft. Die so erhaltene Santalin-Zinkstaub-Mischung wurde nach den Angaben Gattermanns (Die Praxis des organischen Chemikers, 13. Aufl., S. 345) destilliert, und zwar portionsweise, so daß im ganzen etwa 15 Destillationen ausgeführt wurden. Ein gelbliches, bei Abkühlung teilweise fest werdendes Öl wurde als Destillat erhalten, während das Wasser in einer Vorlage einen widerwärtigen Geruch annahm. Aus dem Wasser konnte aber weder durch Ausäthern noch durch Eindampfen etwas gewonnen werden. Der gelbe, ölige Beschlag wurde nach jeder Destillation mit Äther herausgelöst und die einzelnen Destillationen vereinigt. Die ätherische Lösung zeigte eine schwache, blaue Fluorescenz. Nach dem Verdunsten des Äthers wurde der Rückstand einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Die Hauptmenge war mit den Wasserdämpfen flüchtig. Aus dem Destillat konnte durch Ausäthern eine ölige Masse erhalten

werden, deren Ausbeute aber zu gering war, um eine fraktionierte Destillation im Vakuum ausführen zu können. Man oxydierte diese Masse in Eisessiglösung bei Wasserbadtemperatur mit Chromsäure. Das Oxydationsprodukt konnte mit Äther herausgelöst und nach dem Verdunsten des Äthers in Form eines kristallinischen schwach gelb gefärbten Körpers erhalten werden. Da die Ausbeute aber zu gering war, um nach dem Umlösen genauere Untersuchungen anzustellen, konnten nur Farbreaktionen damit ausgeführt werden.

Etwas Substanz wurde in ein bis zwei Tropfen Natronlauge gelöst, mit etwas Wasser und Zinkstaub versetzt und gekocht. Es trat intensive Rotfärbung auf. Aus der filtrierten Lösung schied sich beim Schütteln unter Entfärbung eine geringe Menge eines farblosen Körpers aus.

Wurde die Substanz mit Natriumamalgam vermischt und mit Wasser sowie alkoholfreiem Äther geschüttelt, so entstand bei Zugabe einiger Tropfen Wasser Rotfärbung, die beim Schütteln infolge Luftzutritts verschwand. Beim ruhigen Stehen trat jedoch wieder Rotfärbung auf, solange noch Wasserstoff entwickelt wurde. Wurde das Gemenge anstatt mit Äther mit absolutem Alkohol übergossen, so trat grüne Färbung ein, die beim Durchschütteln verschwand.

Die ausgeführten Farbreaktionen nach Liebermann und Claus[19]) lassen auf Anthrachinon schließen.

Reduktion des Santalins mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor.

1 g Santalin wurde mit 0.3 g rotem Phosphor innig vermischt und mit 1.5 ccm Jodwasserstoffsäure (1.72) im Bombenofen 8 Std. auf 220° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Röhreninhalt einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat, das einen stark aromatischen Geruch angenommen hatte, wurde ausgeäthert und das erhaltene Produkt in Eisessiglösung, mit Chromsäure oxydiert. Die Ausbeute des Oxydationsproduktes war aber nur sehr gering, so daß damit auch nur Farbreaktionen ausgeführt werden konnten.

Zu diesem Zweck wurde ein Gemenge mit Natriumamalgam hergestellt und hiervon ein Teil mit reinem Äther, ein anderer Teil mit absolutem Alkohol geschüttelt. In ersterem Falle entstand bei Zugabe einiger Tropfen Wasser Rotfärbung, im zweiten Falle Grünfärbung. Beim Durchschütteln verschwanden die Färbungen infolge Luftzutritts. Beim Kochen des Oxydationsproduktes mit Natronlauge, Wasser und Zinkstaub trat ebenfalls intensive Rotfärbung auf.

Das erhaltene Produkt war also aller Wahrscheinlichkeit nach Anthrachinon.

Oxydation des Santalins mit Salpetersäure.

3 g Santalin wurden in 100 ccm Eisessig gelöst, die Lösung zum Sieden erhitzt und tropfenweise 15 ccm konz. Salpetersäure zugesetzt. Die schöne rote Farbe des Santalins ging schon bei Zusatz der ersten Tropfen Salpetersäure in ein schmutziges Braun über. Unter Ent-

---

[19]) Claus, Ber. **10**, 927 (1877).

wicklung von Stickoxyddämpfen wurde die Lösung allmählich wieder klarer. Nachdem die Lösung eine hellrote Farbe angenommen hatte, was nach etwa einer halben Stunde der Fall war, ließ man abkühlen und verdünnte mit Wasser. Dabei fiel ein gelblichbraun gefärbter Körper aus, welcher abfiltriert wurde. Da man diesen Körper durch Umlösen aus Eisessig, Alkohol und Methylalkohol nicht in kristallinischer Form erhalten konnte, wurde er zur Reinigung mehrere Male in das Kaliumsalz übergeführt. Der Schmelzpunkt stieg dabei von 110° auf 168°. Beim weiteren Erhitzen blähte sich der Körper harzähnlich auf und verpuffte schließlich. Es handelte sich also wahrscheinlich um ein Nitroprodukt. Dasselbe ist löslich in Eisessig, Alkohol, Methylalkohol, Kalilauge, ja selbst in Kaliumbicarbonat unter Kohlensäureentwicklung. In Äther ist der Körper nur sehr wenig, in Petroläther, Chloroform und Benzol ist er nicht löslich. Die Ausbeute dieses Stoffes war nur gering.

Das Filtrat wurde auf dem Wasserbad eingeengt. Aus der stark eingeengten Lösung schieden sich farblose Kristalle ab, die scharf abgesaugt und aus wenig heißem Wasser umgelöst den Schmp. 99—100° ergaben. Sie bildeten ein schwer lösliches Calciumsalz und konnten durch Mischschmelzpunkt als Oxalsäure identifiziert werden.

Die Mutterlaugen waren rötlichgelb gefärbt. Zur Entfernung der letzten Reste Oxalsäure wurde mit Calciumchlorid versetzt und vom ausgefallenen Calciumoxalat abfiltriert. Aus dem Filtrat konnte durch Ausäthern ein stark gelb färbender intensiv bitter schmeckender Körper gewonnen werden, der nach dem Umlösen aus Alkohol einen Schmelzpunkt von 150—155° zeigte. Die Ausbeute dieses noch unreinen Produktes betrug 0.3 g. Zur weiteren Reinigung wurde in 3 ccm $n/_{10}$ Kalilauge gelöst und nach und nach durch Zugabe einiger Kubikzentimeter $n/_{100}$ Salzsäure allmählich wieder angesäuert. Durch fraktionierte Ausätherung konnte der Körper dann in reinem Zustand vom Schmp. 173° erhalten werden. Der Mischschmelzpunkt mit Styphninsäure, die auf gleiche Weise gereinigt war, zeigte keine Depression.

Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

5.431 mg Sbst.: 5.815 mg CO_2, 0.480 mg H_2O. — 5.840 mg Sbst.: 6.317 mg CO_2, 0.604 mg H_2O. — 5.420 mg Sbst.: 0.81 ccm N (20°, 258 mm) = 0.9412 mg N.

$C_6H_3O_8N_3$.	Ber.:	C 29.39,	H 1.22,	N 17.14.
	Gef.:	C 29.27, 29.49,	H 1.0, 1.13,	N 17.37.

Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd.

0.5 g Santalin wurden in 2.5 ccm Wasser aufgeschwemmt und durch Zusatz von 5 ccm einer fünffach normalen Natronlauge in Lösung gebracht. Bei Zusatz von 0.5 ccm Perhydrol-Merck und einigen Tropfen einer 10%igen Kobaltsulfatlösung erwärmte sich die Lösung selbst so stark, daß gekühlt werden mußte. Die Kobaltsulfatlösung diente als Katalysator. Ohne Zusatz dieses Katalysators kam die Reaktion nur sehr langsam in Gang. Später wurde dann noch einige Minuten auf dem Wasserbade erhitzt, bis die rote Farbe verschwunden war. Dann wurde auf 0° abgekühlt und mit überschüssigem Eisessig stark angesäuert. Durch Reiben und Einstellen

in Eis wurde die Abscheidung des Oxydationsproduktes befördert, welches in kleinen bräunlichvioletten Kristallen ausfiel. Das Oxydationsprodukt wurde abgesaugt und getrocknet. Sein Schmelzpunkt lag bei 123°. Durch Aufschwemmen mit Wasser und Ansäuern mit Salzsäure konnte dieser Körper, der ein Natriumsalz darstellte, zerlegt werden. Es entstand dabei ein Farbstoff, der in seinen Eigenschaften von dem Santalin abwich. Durch Reduktion mit Zinkstaub in Eisessiglösung wurde der Farbstoff entfärbt, an der Luft trat jedoch wieder Rotfärbung auf.

Seine Elementaranalyse gab folgende Werte:

5.216 mg Sbst.: 11.340 mg CO_2, 1.550 mg H_2O. — 4.832 mg Sbst: 10.530 mg CO_2, 1.415 mg H_2O.

$C_{15}H_{10}O_7$. Ber.: C 59.60, H 3.31.
Gef.: C 59.28, 59.44, H 3.31, 3.25.

0.2 g Oxydationsprodukt wurden in 4.5 ccm Pyridin gelöst, mit 2 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und 3 Std. am Rückflußkühler erhitzt. Beim Eingießen in Wasser wurde das entstandene Produkt ausgefällt, und zwar hatte es merkwürdigerweise einen dunkleren Farbton als das Ausgangsmaterial. Das entstandene Produkt zeigte keinen Schmelzpunkt; es verkohlte bei Temperaturen über 300°. Die Elementaranalyse lieferte schwankende Werte.

Einwirkung von Brom auf Santalin.

1 g Santalin wurde in Eisessig gelöst und mit einem Überschuß von Bromeisessiglösung versetzt. Unter Kühlung und häufigem Umschütteln ließ man das Brom einige Stunden auf Santalin einwirken. Die rote Farbe des Santalins blieb wohl bestehen, aber seine Farbkraft ging verloren. Die Lösung wurde einige Tage in einer flachen Schale unter dem Abzug stehengelassen. Beim Eindunsten schied sich aus dieser Lösung ein rotes Kristallmehl aus, welches abgesaugt und mit Äther ausgewaschen wurde. Beim Auswaschen mit Äther ging ein großer Teil mit roter Farbe in Lösung. Der Äther wurde abdestilliert und der Rückstand in heißem, etwas verdünntem Alkohol wieder aufgenommen. In der Kälte schied sich das Bromprodukt wieder aus.

Da die Filtration desselben mit sehr großen Schwierigkeiten verbunden war, mußte schließlich wieder ausgeäthert werden; durch Umlösen aus Methylalkohol konnte dasselbe alsdann kristallinisch erhalten werden. Das erhaltene Bromprodukt ist in Alkalien mit schwach roter Farbe löslich; aus dieser Lösung kann es durch Säuren wieder gefällt werden. Bei der Reduktion mit Zinkstaub in Eisessiglösung wird der Körper entbromt und es entsteht dabei zunächst unter Bildung einer Leukobase ein roter Farbstoff, dessen Lösung aber nicht mehr die Farbe des Santalins zeigt. Das hellrotbraune Bromprodukt zeigte keinen scharfen Schmelzpunkt; es wurde bei 170° schwarz und zersetzte sich.

Die Elementaranalyse gab folgende Werte:

20.415 mg Sbst.: 21.54 mg AgBr. — 18.321 mg Sbst.: 19.244 mg AgBr. — 6.980 mg Sbst.: 8.362 mg CO_2, 0.942 mg H_2O. — 7.581 mg Sbst.: 9.220 mg CO_2, 0.819 mg H_2O.

$C_{15}H_7O_7Br_3$. Ber.: Br 44.53, C 33.30, H 1.3.
Gef.: Br 44.9, 44.7, C 33.27, 33.17, H 1.5, 1.17.

Beim Auswaschen des Rückstandes mit Äther bleibt ein großer Teil ungelöst, aus dem durch Auswaschen mit Alkohol ein zweites Bromprodukt erhalten werden konnte, das mit dem ersten, ätherlöslichen, wahrscheinlich isomer ist. Es ist in Alkalien mit roter Farbe löslich und kann aus dieser Lösung durch Säure wieder gefällt werden. Ferner ist es löslich in Eisessig, Aceton und konz. Schwefelsäure. In Methylalkohol ist es weniger löslich als das erstgenannte Bromprodukt, während es in Äther, Chloroform und Benzol unlöslich ist. Es kann durch Zinkstaub in Eisessiglösung ebenfalls entbromt werden.

Die Elementaranalyse ergab:

19.420 mg Sbst.: 20.398 mg AgBr. — 6.532 mg Sbst.: 7.921 mg CO_2, 0.862 mg H_2O. — 7.134 mg Sbst.: 8.712 mg CO_2, 0.642 mg H_2O.

$C_{15}H_{17}O_7Br_3$. Ber.: Br 44.53, C 33.39, H 1.3.
Gef.: Br 44.7, C 33.07, 33.3, H 1.16, 1.0.

Die Kalischmelze des Santalins.

Die Kalischmelzen des Santalins, die unter den verschiedensten Bedingungen ausgeführt wurden, führten zu keinem befriedigenden Ergebnis. Das Santalin wurde zwar zerstört, aber es wurde immer nur ein brauner, amorpher, phenolischer Körper erhalten; durch mehrmaliges Überführen in das Kaliumsalz wurde versucht, diesen Körper zu reinigen. Die Zusammensetzung konnte jedoch nicht ermittelt werden, da die ausgeführten Elementaranalysen schwankende Werte lieferten. Die Kalischmelzen wurden durchgeführt bei 120°, 180° und 250° bei verschiedenen Konzentrationen, mit und ohne Zusatz eines Oxydationsmittels. Es wurde auch versucht, das Santalin mit einem Gemisch von Kalium- und Natriumhydroxyd zu verschmelzen, ferner um eine bessere Lösung des Santalins herbeizuführen unter Zugabe von Alkohol. Überall wurden aber dieselben Ergebnisse erzielt.

Das Santalin wurde im Silber-, zum Teil auch im Nickeltiegel mit Kaliumhydroxyd verschmolzen. Als Arbeitsweise soll kurz folgendes angegeben werden.

Nach dem Erkalten wurde die Schmelze mit Wasser herausgelöst und durch salzsäurefreie Kohlensäure angesäuert. Dabei schied sich der obengenannte phenolartige Körper aus, der abfiltriert wurde. Durch Kochen des Filtrates mit Tierkohle wurde dasselbe entfärbt. Bei Zusatz eines Oxydationsmittels zur Schmelze konnte in dieser Lösung dann Oxalsäure nachgewiesen werden.

Bildung des Homopterocarpins durch Oxydation von Santalin mit Kaliumferricyanid.

3 g Santalin wurden in 300 ccm 3%iger Kalilauge gelöst und mit 15 g Kaliumferricyanid in 15 ccm Wasser versetzt. Unter häufigem Umschütteln und guter Kühlung ließ man einige Stunden einwirken. Als weitere Arbeitsweise erwies sich nach verschiedenen vergeblichen Versuchen folgende als die günstigste:

Die alkalische Lösung von Santalin wurde mit Salzsäure angesäuert und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, getrocknet und mit Äther ausgeschüttelt. Beim Eindunsten des Äthers schieden sich

aus der rotbraunen, öligen Flüssigkeit farblose Kristalle ab, die abgesaugt und durch mehrmaliges Umlösen aus Alkohol in reiner Form vom Schmp. 83.5° erhalten werden konnten. Die Ausbeute betrug 0.3 g. Der Rest, der in getrockneter Form ein braunes Pulver darstellte, wurde mehrere Male über das Kaliumsalz gereinigt. Die weitere Untersuchung dieses Stoffes wurde jedoch vorläufig aufgegeben, da durch Elementaranalysen keine übereinstimmenden Werte erzielt werden konnten.

Farbreaktionen des Homopterocarpins.

Bei Zusatz von konz. Schwefelsäure gingen diese Kristalle mit blutroter und bei Zusatz von konz. Salpetersäure mit smaragdgrüner Farbe in Lösung.

Der Mischschmelzpunkt dieser Kristalle mit reinem aus Sandelholz hergestellten Homopterocarpin zeigt keine Depression.

Da das Homopterocarpin in freier Form auch im Sandelholz vorkommt, war die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß bei der Herstellung des Santalins vielleicht etwas Homopterocarpin mit durchgeschlüpft wäre. Um diese Möglichkeit zu prüfen, wurden 2 g Santalin mit 0.2 g Homopterocarpin innigst verrieben. Das Santalin wurde dann in verdünnter Kalilauge gelöst, abfiltriert und wieder mit Säure gefällt, in derselben Weise, wie das Santalin vor der Oxydation mit Kaliumferricyanid behandelt worden war. Das Filter wurde mit Äther ausgeschüttelt und es konnten daraus 0.19 g Homopterocarpin zurückgewonnen werden. Es waren also bei einmaliger Reinigung über das Kaliumsalz bereits 95% des vorhandenen Homopterocarpins zurückgeblieben, so daß es wohl als ausgeschlossen angesehen werden konnte, daß eine solche Menge Homopterocarpin mit durchgeschlüpft sein könnte.

Darstellung des Homopterocarpins aus dem Sandelholz.

500 g geraspeltes Sandelholz wurden mit der Hälfte seines Gewichtes gelöschten Kalkes vermischt und auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Im Extraktionsapparat wurde mit Äther extrahiert, der eine schwach gelbe Farbe annahm. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand mit Schwefelkohlenstoff digeriert, um das vorhandene Pterocarpin zu entfernen. Von dem ungelöst gebliebenen Anteil wurde abfiltriert, der Schwefelkohlenstoff abgedunstet und der Rückstand durch Umlösen in möglichst wenig heißem Alkohol gereinigt. Beim Erkalten schied sich daraus das Homopterocarpin in feinen zu Rosetten angeordneten Nädelchen aus, die durch mehrmaliges Umlösen aus heißem Alkohol vom Schmp. 83.5° erhalten werden konnten. Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

5.680 mg Sbst.: 14.868 mg CO_2, 2.709 mg H_2O. — 4.832 mg Sbst.: 12.668 mg CO_2, 2.261 mg H_2O. — 4.150 mg Sbst.: 4.45 mg AgJ.

Bei einer OCH_3-Gruppe berechnet 0.6369 mg OCH_3, gefunden 0.5875 mg OCH_3.

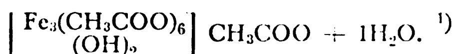
$C_{12}H_{10}O_3$. Ber.: C 71.28, H 4.95.
Gef.: C 71.4, 71.50, H 5.37, 5.2.

108. R. Weinland und Ludwig Engel: Über pyridinhaltige Ferriformiate. (Nebst einem Anhang über ein Ferrichlorid-(bromid-)Formiat.)

(Aus dem Pharmazeutischen Institut und Laboratorium für angewandte Chemie der Universität Würzburg.)

Eingegangen am 18. Oktober 1925.

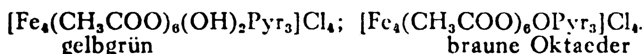
Den Ferrisalzen der Fettsäuren und vieler anderer Mono- und Dicarbonsäuren liegen bekanntlich eigentümliche dreikernige Kationen zugrunde, z. B. kommt einem leicht darzustellenden Acetat die Formel zu:



$$\left[Fe_3\begin{matrix}(CH_3COO)_6\\(OH)_2\end{matrix}\right] CH_3COO + 1 H_2O.$$ [1]

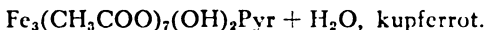
Der getrennt geschriebene ionogene Essigsäurerest läßt sich durch beliebige anorganische Säurereste in äquivalenter Menge ersetzen, woraus die obige Konstitutionsformel hervorgeht.

Wie der eine von uns gemeinsam mit Chr. Beck[2]) bei den Ferriacetaten beobachtete, entstehen beim Eintritt von Pyridin in der Regel vierkernige Verbindungen mit anderer als der roten Farbe der gewöhnlichen (dreikernigen) Acetate, z. B.



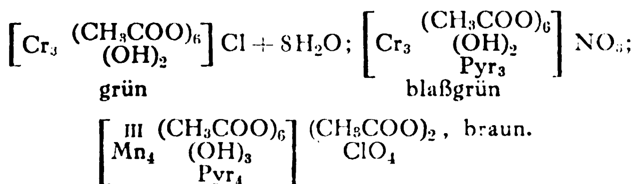
$[Fe_4(CH_3COO)_6(OH)_2Pyr_3]Cl_4$; gelbgrün — $[Fe_4(CH_3COO)_6OPyr_3]Cl_4$. braune Oktaeder

Dreikernige Verbindungen dieser Art wurden nur ganz einzeln beobachtet:



$Fe_3(CH_3COO)_7(OH)_2Pyr + H_2O$, kupferrot.

Wir erwähnen noch, daß beim Eintritt von Pyridin in die analog gebauten Chromiacetate keine Änderung des Kernes stattfindet, während die pyridinhaltigen Mangani-acetato-kationen sämtlich vierkernig sind:



$$\left[Cr_3\begin{matrix}(CH_3COO)_6\\(OH)_2\end{matrix}\right]Cl + 8H_2O;\quad \left[Cr_3\begin{matrix}(CH_3COO)_6\\(OH)_2\\Pyr_3\end{matrix}\right]NO_3;$$

grün — blaßgrün

$$\left[\overset{III}{Mn_4}\begin{matrix}(CH_3COO)_6\\(OH)_3\\Pyr_4\end{matrix}\right]\begin{matrix}(CH_3COO)_2\\ClO_4\end{matrix}, \text{ braun.}$$

Da diese Kernänderung etwas Auffallendes ist, haben wir die Ferriformiate und die Ferribenzoate daraufhin untersucht.

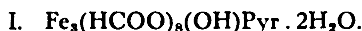
---

[1]) Weinland und E. Gußmann, B. 42, 3881 (1909); Zeitschr. f. anorg. Chem. 66, 157, (1910); 67, 250 (1910).

[2]) Zeitschr. f. anorg. Chem. 80, 402 (1913).

W. und B. gelangten zu den Salzen mit dem Tetraferrikation durch gleichzeitige Einwirkung von Eisessig und Pyridin auf wasserfreies Eisenchlorid. Dieser Weg führte mit 90%iger Ameisensäure nicht zum Ziel.

Dagegen fanden wir, daß man bei Zusatz einer erkalteten Mischung von Pyridin und Ameisensäure zu einer wässerigen Eisenchloridlösung (s. die hierbei sehr wichtigen Mengenverhältnisse Seite 39) ein rotes, einheitliches, pyridinhaltiges, aber chlorfreies Ferriformiat (I) erhält, dessen Zusammensetzung folgender Formel entspricht:


I. $Fe_3(HCOO)_8(OH)Pyr \cdot 2H_2O$.

Wie man sieht, liegt ihm ein dreikerniger Komplex zugrunde, was übrigens schon aus der roten Farbe hervorgeht. In wässeriger Lösung zersetzt sich diese Verbindung unter allmählicher Abscheidung von gelatinösem Ferrihydroxyd. In Alkohol ist sie leider unlöslich, so daß man den Versuch nach der Substitutionsmethode Ameisensäurereste durch andere Säurereste zu ersetzen, nicht ausführen kann.

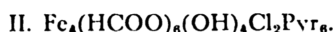
Wenn man denselben Versuch mit Ferrinitrat bzw. Ferrisulfat an Stelle von Ferrichlorid macht, bekommt man gleichfalls pyridinhaltige, rote Ferriformiate, die zwar von Salpetersäure und Schwefelsäure so gut wie frei, aber doch nicht einheitlich sind.

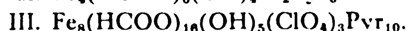
Es gelang indessen, auf den folgenden beiden Wegen pyridinhaltige Formiat-ferri-kationen mit anorganischen Säureresten im Anion zu erhalten.

Fügt man zu einer Lösung von gewöhnlichem rotem Ferriformiat,


$Fe_3(HCOO)_7(OH)_2$,

dargestellt aus Ferrichlorid und Natriumformiat[3]), in Pyridin Lithiumchlorid bzw. Lithiumperchlorat, in Alkohol gelöst, so erhält man ein Chlorid (II) bzw. Perchlorat (III) der Zusammensetzung:


II. $Fe_4(HCOO)_6(OH)_4Cl_2Pyr_6$.

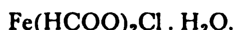

III. $Fe_8(HCOO)_{16}(OH)_5(ClO_4)_3Pyr_{10}$.

Beide Salze bilden glänzende, im auffallenden Lichte schwarze Kristalle, ihr Strich ist jedoch gelbgraugrün. Während das Perchlorat im verschlossenen Gläschen ganz beständig ist, verliert das Chlorid einen Teil des Pyridins, es riecht fortgesetzt danach. In dieser Hinsicht ist das Bromid noch unbeständiger, so daß wir es nicht weiter untersuchten. Daß die Verbindungen einheitlich sind, geht einmal daraus hervor, daß man sie nach einer anderen, sogleich zu beschreibenden Methode auch erhält und sodann daraus, daß man bei der Darstellung nach der ersten Methode die Menge des Lithiumchlorids und Lithiumperchlorats abändern kann.

Bei der Darstellung nach der zweiten Methode gingen wir von einem leuchtend gelbgrünen Ferrichloridformiat

[3]) W. und H. Reihlen, B. 46, 3144 (1913).

aus, welches aus einer Lösung von Ferrichlorid in Ameisensäure sich ausscheidet. Seine Zusammensetzung entspricht der Formel:



$$Fe(HCOO)_2Cl\,.\,H_2O.$$

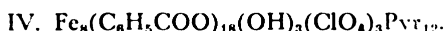
Von seiner Konstitution wird unten Seite 44 die Rede sein.

Löst man dieses Chloridformiat in Pyridin, so erhält man unter bestimmten Bedingungen das obige Chlorid (II).

Fügt man zur Lösung des Chloridformiates in Pyridin eine Lösung von Lithiumperchlorat in Alkohol, so bekommt man ohne weiteres das obige Perchlorat (III) ganz rein.

Ehe wir die Konstitution dieser Ferriformiato-verbindungen erörtern, wollen wir die Darstellung und Zusammensetzung der von uns erhaltenen pyridinhaltigen Ferribenzoate besprechen.

Fügt man zu einer Lösung von Ferribenzoat, welches man durch Versetzen einer Ferrichloridlösung mit Natriumbenzoat als fleischroten Niederschlag erhält[4]), in Pyridin eine alkoholische Lithiumperchloratlösung, so scheidet sich sogleich ein Ferri-pyridin-benzoat-perchlorat (IV) in sehr kleinen, graugrünen Blättchen der Formel aus:

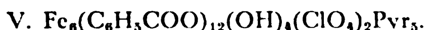


$$\text{IV. } Fe_8(C_6H_5COO)_{18}(OH)_3(ClO_4)_3Pyr_{12}.$$

Die Zusammensetzung dieser Verbindung bleibt dieselbe bei Zusatz verschiedener Mengen Lithiumperchlorat.

Nimmt man statt Lithiumperchlorat Lithiumchlorid, so bekommt man graugrüne Chloride, die ohne Zweifel auch zu dieser Klasse von Verbindungen gehören, es war aber nicht möglich, auf diese Weise ein einheitliches Salz darzustellen.

Derartige Chloride bekommt man auch, wenn man zu einer Lösung von Eisenchlorid in Alkohol eine solche von Benzoesäure in Pyridin hinzufügt. Die Abscheidung findet sogleich statt. Aber auch durch wiederholte Umkristallisation des Rohchlorides aus heißem Alkohol ließ sich kein einheitliches Chlorid darstellen. Dagegen erwies sich ein aus der alkoholischen Lösung des Rohchlorides auf Zusatz von alkoholischer Lithiumperchloratlösung auskristallisierendes dunkelbraunrotes Perchlorat (V) als einheitlich. Seine stöchiometrische Formel ist:



$$\text{V. } Fe_6(C_6H_5COO)_{12}(OH)_4(ClO_4)_2Pyr_5.$$

Versetzt man die alkoholische Lösung des Rohchlorides mit einer solchen von Lithiumrhodanid, so scheidet sich alsbald ein dunkelorangefarbiges Rhodanid aus, aus dem man durch Umkristallisation aus heißem Alkohol eine einheitliche Verbindung (VI) der Formel erhält:



$$\text{VI. } Fe_3(C_6H_5COO)_6(OH)_2(CNS)Pyr.$$

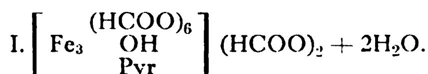
---

[4]) W. und A. Herz, B. 45, 2662 (1912).

Über die Konstitution dieser pyridinhaltigen Ferriformiat- und -benzoatverbindungen läßt sich das Folgende aussagen.

Bei den pyridinhaltigen Ferriformiaten ist es ähnlich wie bei den früher von Weinland und Chr. Beck[5]) erhaltenen pyridinhaltigen Ferriacetaten: diejenigen, welche anorganische Säuren enthalten, leiten sich von einem vierkernigen Kation ab. Dagegen ist das pyridinhaltige Ferriformiat (I) ohne anorganische Säure dreikernig, wie das von Weinland und Chr. Beck erhaltene, rote, pyridinhaltige Ferriacetat (s. oben S. 33), und wie die Ferrisalze organischer Säuren überhaupt.

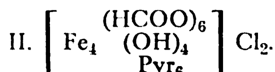
Bei diesen Verbindungen ist die Frage, wie viele Reste der organischen Säure zum Komplex gehören, nicht immer leicht zu beantworten. Das rote Formiat (I) enthält auf drei Atome Eisen acht Ameisensäurereste. Da das der Mehrzahl dieser Verbindungen zugrunde liegende Kation sechs Säurereste enthält (s. oben S. 33), halten wir es für wahrscheinlich, daß auch das Kation der Verbindung (I) sechs Ameisensäurereste besitzt. Hierzu kommen dann noch die Hydroxylgruppe und das Pyridinmolekül, so daß wir vorläufig einmal der Verbindung die folgende Formel zuschreiben:



$$\text{I.}\ \left[\mathrm{Fe_3}\begin{matrix}(\mathrm{HCOO})_6\\ \mathrm{OH}\\ \mathrm{Pyr}\end{matrix}\right](\mathrm{HCOO})_2 + 2\mathrm{H_2O}.$$

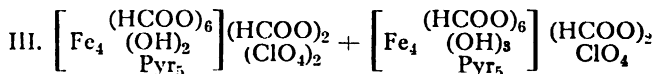
Hexaformiato-hydroxo-pyridin-triferri-diformiat.

Auch bei den vierkernigen Salzen (II) und (III) ist die Hauptfrage die, wieviel Ameisensäurereste zum Kation zu rechnen sind. Das Chlorid (II) besitzt im ganzen sechs Ameisensäurereste auf vier Eisenatome, das Perchlorat acht Ameisensäurereste. Bei den vierkernigen Acetatopyridinkomplexen hat sich gezeigt, daß ihr Kation sechs Essigsäurereste enthält (s. S. 33). Da das Formiatchlorid (II) sechs Ameisensäurereste besitzt, möchten wir annehmen, daß auch den Tetraferriformiatokomplexen sechs Ameisensäurereste zukommen, so daß hiernach beim Perchlorat von seinen acht Ameisensäureresten zwei im Anion sich befinden. Hiernach würden den Salzen II und III folgende Konstitutionsformeln zukommen:



$$\text{II.}\ \left[\mathrm{Fe_4}\begin{matrix}(\mathrm{HCOO})_6\\ (\mathrm{OH})_4\\ \mathrm{Pyr}_6\end{matrix}\right]\mathrm{Cl_2}.$$

Hexaformiato-tetrahydroxo-hexapyridin-tetraferri-dichlorid.



$$\text{III.}\ \left[\mathrm{Fe_4}\begin{matrix}(\mathrm{HCOO})_6\\ (\mathrm{OH})_2\\ \mathrm{Pyr}_5\end{matrix}\right]\begin{matrix}(\mathrm{HCOO})_2\\ (\mathrm{ClO_4})_2\end{matrix} + \left[\mathrm{Fe_4}\begin{matrix}(\mathrm{HCOO})_6\\ (\mathrm{OH})_3\\ \mathrm{Pyr}_5\end{matrix}\right]\begin{matrix}(\mathrm{HCOO})_2\\ \mathrm{ClO_4}\end{matrix}$$

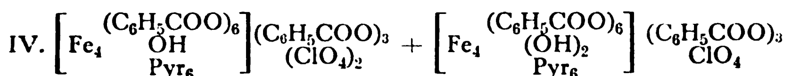
Hexaformiato-dihydroxo-pentapyridin-tetraferri-diformiat-diperchlorat Hexaformiato-trihydroxo-pentapyridin-tetraferri-diformiat-perchlorat

Derartige Doppelmoleküle gibt es bei dieser Klasse von Verbindungen nicht selten.

---

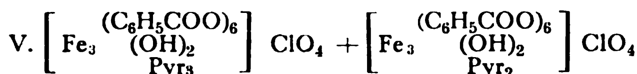
[5]) Weinland und Chr. Beck, Zeitschr. f. anorg. Chem. **80**, 402 (1913).

Die vierkernige Verbindung (IV) enthält auf vier Eisenatome neun Benzoesäurereste. Einen experimentellen Anhaltspunkt, wie viele von diesen zum Kation gehören, gibt es nicht. Da die entsprechenden Acetato- und Formiatokationen wahrscheinlich sechs Säurereste enthalten, möchten wir dies auch für die Benzoatokomplexe annehmen, wonach dem Salz (IV) folgende Formel zukäme:



Hexabenzoato-hydroxo-hexapyridin-tetraferri-tribenzoat-diperchlorat. Hexabenzoato-dihydroxo-hexapyridin-tetraferri-tribenzoat-perchlorat.

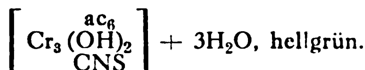
Die Verbindungen V und VI sind dreikernig und enthalten auf drei Eisenatome sechs Benzoesäurereste. Nach den bisherigen Befunden bei den dreikernigen Komplexen dieser Art wird man diese sechs Benzoesäurereste zum Komplex rechnen dürfen, so daß die Verbindung V folgendermaßen formuliert werden kann:



Hexabenzoato-dihydroxo-tripyridin-triferri-perchlorat Hexabenzoato-dihydroxo-dipyridin-triferri-perchlorat.

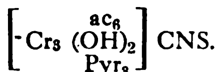
Bei der Rhodanverbindung (VI) (mit sechs Benzoesäureresten) erhebt sich, da über die Zugehörigkeit der sechs Benzoesäurereste wohl kein Zweifel besteht, die wichtige Frage, ob der Rhodanrest ionogen oder nichtionogen gebunden ist. In anderen Fällen kann man dies daran erkennen, daß die Lösung der betreffenden Verbindung mit Ferrichlorid die bekannte Rotfärbung gibt oder nicht. Dies ließ sich bei der Verbindung VI nicht feststellen, da ihre alkoholische Lösung an sich schon tiefrot gefärbt ist. In Wasser ist die Verbindung nicht löslich.

Bei einer grünen Rhodanverbindung, die man aus dem Acetat des Hexacetato-trichromi-kations mittels Kaliumrhodanids erhält, erwies sich der Rhodanrest als nichtionogen gebunden, wie folgende Formel zeigt:



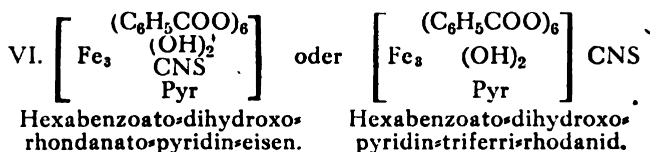
Hexacetato-dihydroxo-rhodanato-trichrom.

Andererseits wird von Weinland und E. Büttner[*]) ein hellgrünes Hexacetato-dihydroxo-tripyridin-trichromirhodanid beschrieben:



*) Zeitschr. f. anorg. Chem. 75, 301 (1912).

Es läßt sich nicht entscheiden, ob die Verbindung VI ein Nicht-elektrolyt oder das Rhodanid eines Benzoatotriferrikations ist:



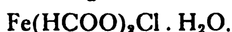
Es fragt sich schließlich, ob man etwas darüber aussagen kann, von welchen Umständen ganz allgemein es abhängig ist, ob man ein dreikerniges oder ein vierkerniges Kation erhält.

Nach den im obigen mitgeteilten Feststellungen bekommt man Salze mit vierkernigem Kation, nämlich Nr. II, III, und IV, wenn man in reiner oder fast reiner Pyridinlösung arbeitet, dreikernige dagegen aus wässeriger oder alkoholischer Lösung (Nr. I, V, VI). Dementsprechend sind die vierkernigen viel reicher an Pyridin als die dreikernigen. Es ist also vom Lösungsmittel abhängig, ob sich ein drei- oder vierkerniges Kation bildet.

Anhang.

Über ein Ferrichlorid-(bromid-)formiat (VII).

Wie oben Seite 34 erwähnt, scheidet sich aus einer Lösung von wasserfreiem Ferrichlorid oder Ferrichloridhexahydrat in 90%iger Ameisensäure ein Ferrichloridformiat in Form eines leuchtend gelbgrünen Pulvers in guter Ausbeute aus. Seine Formel ist



Diese Verbindung ist in kaltem Wasser unlöslich, in heißem löst sie sich mit tiefroter Farbe. Hieraus geht hervor, daß in der heißen Lösung das Chlorid des Hexaformiato-triferri-kations enthalten ist. daß also die ursprüngliche Verbindung sich bei der Lösung vollständig umgewandelt hat.

Aus der Lösung in Pyridin erhält man, wie oben Seite 35 ausgeführt, die Verbindung II, hierbei hat sich demnach das Chloridformiat in ein Salz des vierkernigen Kations umgewandelt. In allen übrigen Lösungsmitteln ist die Verbindung unlöslich. Man ist also nicht imstande, sie als solche in Lösung zu bringen und so ihre Konstitution aufzuklären.

Analoge derselben, etwa bei der Essigsäure oder anderen Fettsäuren, sind bis jetzt nicht beobachtet worden, auch nicht beim dreiwertigen Chrom. Der Zusammensetzung nach ähnliche Verbindungen bekommt man allerdings aus Lösungen von wasserfreiem Eisenchlorid in Eisessig, aber diese sind tiefrot und ihre Untersuchung hat ergeben, daß sie Chloroferriate des Hexaceto-triferri-kations vorstellen[7]), z. B.:

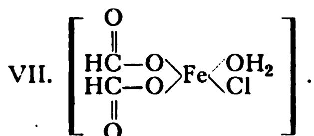


Sie sind in Wasser leicht löslich.

[7]) Weinland, K. Keßler und A. Bayerl, Zeitschr. f. anorg. Chem. **132**, 209 (1923).

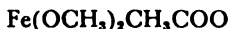
Zu dieser Klasse von Verbindungen kann demnach das gelbgrüne Formiatchlorid nicht gehören.

Wegen der gelbgrünen Farbe könnte man daran denken, daß ein Chlorid des Hexaformiato-tetraferri-kations (Nr. II, III, IV, S. 34) vorläge, aber hiergegen spricht durchaus die Schwerlöslichkeit der Verbindung in Wasser. Wir halten es daher für möglich, daß sie die Konstitution eines Nichtelektrolyten besitzt, wobei das Wassermolekül zum Komplex gehört, da es im Vakuum über Schwefelsäure sich nicht verflüchtigt. Hiernach müßte es folgendermaßen formuliert werden:



Diformiato-chloro-aquo-eisen.

In diesem Zusammenhang erwähnen wir noch, daß das von K. A. Hofmann und G. Bügge[8]) dargestellte Dimethoxyferriacetat



$Fe(OCH_3)_2CH_3COO$

auch gelbgrün gefärbt ist.

Ein diesem Chloridformiat völlig analoges Bromidformiat (VIII) bekommt man aus einer Lösung von Ferribromid in 90%iger Ameisensäure als dunkelbraunrotes mikrokristallinisches, schweres Pulver:



VIII. $Fe(HCOO)_2Br + H_2O$.

Versuchsteil.

I[9]). Rotes pyridinhaltiges Ferriformiat.

(Vgl. o. S. 34 und 36.)

Man löst 2.7 g Ferrichlorid-hexahydrat (1/100 Mol) in 10 ccm Wasser und fügt eine erkaltete Mischung von 4.0 g Pyridin (5/100 Mole) mit 5.1 g 90%iger Ameisensäure (1/10 Mol) hinzu. Wenn man diese (tiefrote) Lösung an der Luft stehen läßt, scheidet sich die in Rede stehende Verbindung in braunroten Krusten aus. Man gießt die Mutterlauge ab, wäscht rasch zweimal dekantierend mit wenig kaltem Wasser und streicht auf Ton behufs gründlicher Entfernung der Mutterlauge, sonst bleibt Chlor als Verunreinigung zurück. Schließlich trocknet man zwei Stunden über Chlorcalcium.

Braunrotes Pulver, unter dem Mikroskop ohne deutlich erkennbare Kristallform. Löst sich leicht in Wasser mit roter Farbe, aber

[8]) B. 40, 3764 (1907). — Diese Verbindung bildet sich nach R. Weinland — einfacher als die Autoren sie erhalten haben — bei der Einwirkung von Methylalkohol auf das rote Ferriacetat.

[9]) Die Nummern der Verbindungen im Versuchsteil sind dieselben wie oben.

aus der Lösung scheidet sich bald Ferrihydroxyd aus. Ist unlöslich in Alkohol.

Analyse.

Zur Bestimmung der Ameisensäure in diesen und den folgenden Formiaten wurde das Eisen mit reiner Natronlauge in der Kälte beseitigt, das Filtrat schwach essigsauer gemacht und mit der Quecksilberchloridlösung nach Franzen und Egger[10]) etwa drei Stunden lang im Erlenmeyer-kolben im kochenden Wasserbad erhitzt. Das abgeschiedene Mercurochlorid wurde auf einem Goochtiegel abfiltriert, gewaschen und gewogen. — Das Eisen wurde in einer neuen Portion in gewöhnlicher Weise bestimmt. — Das Pyridin wurde aus alkalischer Lösung abdestilliert und mit $n/_{10}$ Salzsäure titriert, wobei Methylorange als Indicator verwendet wurde unter Benutzung einer Vergleichslösung[11]).

1. 0.3522 g Sbst.: 0.1272 g Fe_2O_3. — 1.5071 g Sbst.: 22.46 ccm $n/_{10}$ HCl. — 0.3842 g Sbst.: 2.1664 g Hg_2Cl_2. — 2. 0.6810 g Sbst.: 0.2472 g Fe_2O_3. — 1.0092 g Sbst.: 15.87 ccm $n/_{10}$ HCl. — 0.5060 g Sbst.: 2.8490 g Hg_2Cl_2. — 3. 0.5358 g Sbst.: 0.1945 g Fe_2O_3. — 0.5736 g Sbst.: 0.2102 g Fe_2O_3. — 0.7678 g Sbst.: 11.28 ccm $n/_{10}$ HCl.



$Fe_3(HCOO)_8(OH)Pyr + 2H_2O$. (659.7.)

Ber.:	Fe 25.39,	Pyr 11.99,	HCOO 54.58.
Gef. 1:	Fe 25.26,	Pyr 11.78,	HCOO 53.76.
Gef. 2:	Fe 25.39,	Pyr 12.43,	HCOO 53.68.
Gef. 3:	Fe 25.39,	Pyr 11.62.	
	Fe 25.63.		

II. Formiato-pyridin-tetraferri-chlorid.

(Vgl. o. S. 34 und 36.)

1. Man stellt zunächst Ferriformiat dar, indem man 21 g Natrium-formiat ($^3/_{10}$ Mole) in 20 ccm Wasser löst und eine Lösung von 27 g Ferrichlorid-hexahydrat ($^1/_{10}$ Mol) in 10 ccm Wasser hinzufügt. Das sich ausscheidende rote Ferriformiat wird auf der Nutsche mit kaltem Wasser gründlich ausgewaschen und schließlich bei 100° getrocknet.

Von diesem Ferriformiat löst man 5.2 g ($^1/_{100}$ Mol $Fe_3(HCOO)_7(OH)_2$) in etwa 36 g Pyridin ohne zu erwärmen, indem man ein bis zwei Tage unter öfterem Umschütteln stehen läßt und filtriert. 5 g dieser Lösung versetzt man mit einer solchen von etwa 0.5 g Lithium-chlorid in nicht mehr als 5 ccm Alkohol und läßt verschlossen im kleinen Erlenmeyerkölbchen stehen. Im Laufe von zwei bis drei Tagen scheidet sich das in der Überschrift genannte Chlorid aus. Man gießt die Mutterlauge ab und wäscht dekantierend mit möglichst wenig Alkohol, saugt auf der Nutsche ab, preßt zwischen Filtrierpapier ab und trocknet etwa eine Stunde über Chlorcalcium.

2. Man löst 2.0 g des gelbgrünen Formiatchlorides (VII) (s. S. 44) in 3 g Pyridin unter mäßigem Erwärmen und läßt die Lösung im verschlossenen Erlenmeyerkölbchen stehen. Nach einigen Tagen ist das in Rede stehende Chlorid auskristallisiert; man behandelt es wie bei 1. beschrieben.

---

[10]) Franzen und Egger, J. pr. Chem. (2) 83, 323 (1911).
[11]) Zeitschr. f. anorg. Chem 80, 428 (1913).

Das Salz bildet kristallinische Aggregate, deren Strich gelbgraugrün ist. Es riecht fortgesetzt nach Pyridin und hält sich auch im geschlossenen Röhrchen nur kurze Zeit; der zunächst im auffallenden Lichte schwarzglänzende Körper wird hierbei graugrün. Das Salz ist in Alkohol löslich, läßt sich aber nicht daraus umkristallisieren.

Analysen.

A. Salz nach 1. dargestellt:

1. 0.6062 g Sbst.: 0.1818 g Fe_2O_3, 0.1618 g AgCl. — 0.2144 g Sbst.: 11.20 ccm $n/_{10}$ HCl. — 0.2229 g Sbst.: 0.5840 g Hg_2Cl_2. — 2. 0.2984 g Sbst.: 0.0922 g Fe_2O_3, 0.0812 g AgCl. — 0.2400 g Sbst.: 11.93 ccm $n/_{10}$ HCl. — 3. 0.3495 g Sbst.: 0.1096 g Fe_2O_3, 0.0978 g AgCl. — 0.2470 g Sbst.: 12.26 ccm $n/_{10}$ HCl.

B. Salz nach 2. dargestellt:

4. 0.2885 g Sbst.: 0.0853 g Fe_2O_3. — 0.5085 g Sbst.: 0.1377 g AgCl. — 0.4815 g Sbst.: 25.44 ccm $n/_{10}$ HCl. — 0.4903 g Sbst.: 1.2938 g Hg_2Cl_2. — 5. 0.6118 g Sbst.: 0.1882 g Fe_2O_3. — 0.9640 g Sbst.: 0.2730 g AgCl. — 0.5919 g Sbst.: 30.04 ccm $n/_{10}$ HCl. — 6. 0.1877 g Sbst.: 0.0599 g Fe_2O_3. — 0.3724 g Sbst.: 0.1057 g AgCl. — 0.2315 g Sbst.: 11.69 ccm $n/_{10}$ HCl.

$Fe_4(HCOO)_6(OH)_4Cl_2Pyr_6$. (1106.8.)

Ber.:	Fe 20.18,	Cl 6.40,	Pyr 42.87,	HCOO 24.40.
Gef. 1:	Fe 20.97,	Cl 6.60,	Pyr 41.31,	HCOO 24.98.
Gef. 2:	Fe 21.61,	Cl 6.73,	Pyr 39.31.	
Gef. 3:	Fe 21.93,	Cl 6.92,	Pyr 39.25.	
Gef. 4:	Fe 20.68,	Cl 6.70,	Pyr 41.78,	HCOO 25.16.
Gef. 5:	Fe 21.51,	Cl 7.00,	Pyr 40.13.	
Gef. 6:	Fe 22.32,	Cl 7.02,	Pyr 39.93.	

III. Formiato-pyridin-tetraferri-perchlorat-formiat.

(Vgl. o. S. 34 und 36.)

1. Man löst von dem, wie bei Salz II beschrieben, dargestellten Ferriformiat 5.2 g in 22 g Pyridin bei gewöhnlicher Temperatur und filtriert. Zu 6 g dieser Lösung fügt man eine Lösung von 1.0 g Lithiumperchlorat in 5 ccm Alkohol. Man läßt im verschlossenen Erlenmeyerkölbchen zwei bis drei Tage stehen. In dieser Zeit kristallisiert das in Rede stehende Ferriformiat-perchlorat aus. Man verfährt weiter wie bei Salz II angegeben, kann aber mit mehr Alkohol waschen, da das Salz darin schwerlöslich ist.

2. Man löst 1.0 g des Chloridformiates (VII) (S. 44) in 5 g Pyridin unter gelinden Erwärmen und fügt eine Lösung von 1.0 g Lithiumperchlorat in 5 ccm Alkohol hinzu. Alles weitere wie bei 1.

Im auffallenden Lichte schwarze, glänzende Kriställchen, unter dem Mikroskop gelbgrün durchscheinende, meistens schlecht ausgebildete, nach einer Achse pyramidenartig verjüngte, zuweilen spitzige Kristalle. Der Strich ist gelbgraugrün. Im Gegensatz zu dem Chlorid (II) ist dieses Perchloratformiat im verschlossenen Gläschen ganz beständig, es riecht auch nicht nach Pyridin. Ist unlöslich in Wasser, schwerlöslich in Alkohol.

Die Überchlorsäure wurde nach der Nitritmethode von Weinland und Stroh[12]) bestimmt.

Analysen.

A. Salz nach 1. dargestellt:

1. 0.1999 g Sbst.: 0.0549 g Fe_2O_3. — 0.6697 g Sbst.: 8.48 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$. — 0.2316 g Sbst.: 9.87 ccm $n/_{10}$ HCl. — 0.2164 g Sbst.: 0.6999 g Hg_2Cl_2. — 2. 0.5169 g Sbst.: 0.1447 g Fe_2O_3. — 0.5630 g Sbst.: 6.89 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$. — 0.2338 g Sbst.: 10.01 ccm $n/_{10}$ HCl. — 0.2844 g Sbst.: 0.9305 g Hg_2Cl_2. — 3. 0.3864 g Sbst.: 0.1083 g Fe_2O_3. — 0.2815 g Sbst.: 12.07 ccm $n/_{10}$ HCl.

B. Salz nach 2. dargestellt:

4. 0.3004 g Sbst.: 0.0829 g Fe_2O_3. — 0.8064 g Sbst.: 10.11 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$. — 0.2663 g Sbst.: 11.39 ccm $n/_{10}$ HCl. — 0.3453 g Sbst.: 1.1339 g Hg_2Cl_2. — 5. 0.5596 g Sbst.: 0.1580 g Fe_2O_3. — 0.2227 g Sbst.: 9.60 ccm $n/_{10}$ HCl.



$Fe_8(HCOO)_{16}(OH)_5(ClO_4)_3Pyr_{10}$. (2341.1.)

Ber.:	Fe 19.08,	ClO_4 12.75,	Pyr 33.78,	HCOO 30.76.
Gef. 1:	Fe 19.21,	ClO_4 12.59,	Pyr 33.70,	HCOO 30.84.
Gef. 2:	Fe 19.58,	ClO_4 12.17,	Pyr 33.86,	HCOO 31.19.
Gef. 3:	Fe 19.60,		Pyr 33.91.	
Gef. 4:	Fe 19.30,	ClO_4 12.47,	Pyr 33.82,	HCOO 31.31.
Gef. 5:	Fe 19.75,		Pyr 34.09.	

IV. Benzoato-pyridin-tetraferri-perchlorat-benzoat.

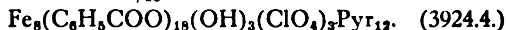
(Vgl. o. S. 35 und 37.)

Man stellt zuerst Ferribenzoat her, indem man eine Lösung von 27 g Ferrichloridhexahydrat (1/10 Mol) in etwa 250 ccm Wasser in eine filtrierte Lösung von 43 g Natriumbenzoat (3/10 Mole) in drei Liter Wasser einfiltriert[13]). Der entstehende, fleischrote, feinpulverige Niederschlag wird mit viel heißem Wasser gewaschen, auf Ton gestrichen und bei 100° getrocknet.

Von diesem Ferribenzoat löst man 2 g in 6 g Pyridin unter schwachem Erwärmen, filtriert und fügt eine Lösung von 1 g Lithiumperchlorat in 5 ccm Alkohol hinzu, worauf sich bald das in Rede stehende Perchloratbenzoat in Form eines feinpulverigen Niederschlages abscheidet. Man nutscht ab und wäscht gründlich mit kaltem Alkohol, streicht auf Ton und trocknet über Clorcalcium.

Graugrünes, mikrokristallinisches Pulver. Riecht nicht nach Pyridin, verpufft beim Erhitzen, ist unlöslich in Wasser und in Alkohol.

1. 0.7225 g Sbst.: 0.1170 g Fe_2O_3. — 0.9375 g Sbst.: 7.21 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$. — 0.4658 g Sbst.: 14.20 ccm $n/_{10}$ HCl. — 0.6122 g Sbst.: 18.83 ccm $n/_{10}$ HCl. — 2. 0.5535 g Sbst.: 0.0918 g Fe_2O_3. — 0.6427 g Sbst.: 5.13 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$ — 0.4982 g Sbst.: 15.08 ccm $n/_{10}$ HCl. — 3. 0.6644 g Sbst.: 0.1086 g Fe_2O_3. — 0.8722 g Sbst.: 27.11 ccm $n/_{10}$ HCl.



$Fe_8(C_6H_5COO)_{18}(OH)_3(ClO_4)_3Pyr_{12}$. (3924.4.)

Ber.:	Fe 11.38,	ClO_4 7.60,	Pyr 24.18.
Gef. 1:	Fe 11.33,	ClO_4 7.65,	Pyr 24.11, 24.32.
2:	Fe 11.60,	ClO_4 7.94,	Pyr 23.94.
3:	Fe 11.43,	ClO_4 —	Pyr 24.58.

---

[12]) B. 55, 2222 (1922).

[13]) S. Anm. 4.

V. Benzoato-pyridin-triferri-perchlorat.

(Vgl. o. S. 35 und 37.)

Zur Darstellung dieser Verbindung muß man zunächst ein Rohchlorid eines Tetraferri-benzoato-pyridin-kations herstellen. Hierzu fügt man eine Lösung von 27 g Ferrichloridhexahydrat ($^1/_{10}$ Mol) in 100 ccm Alkohol zu einer solchen von 36.6 g Benzoesäure ($^3/_{10}$ Mole) in 48 g Pyridin ($^6/_{10}$ Mole). Es entsteht sogleich eine graugrüne, feinpulverige Fällung, die das Rohchlorid des genannten Kations vorstellt. Man wäscht mit Alkohol, streicht auf Ton und läßt an der Luft trocknen.

10 g dieses uneinheitlichen Chlorides kocht man mit 100 ccm 96%igem Alkohol etwa eine viertel Stunde am Rückflußkühler, wobei fast alles in Lösung geht, filtriert die dunkelrote[14]) Lösung noch heiß und fügt sogleich eine Lösung von 2.5 g Lithiumperchlorat in wenig Alkohol hinzu. Man läßt in einem verschlossenen Erlenmeyer stehen. Im Laufe eines Tages scheidet sich das gesuchte Perchlorat aus. Man saugt es ab, wäscht es mit starkem Alkohol, läßt dann an der Luft trocknen und legt über Chlorcalcium.

Dunkelbraunrotes, sehr kleinkristallinisches Pulver, unter dem Mikroskop durchscheinende, schlecht ausgebildete, teils keilförmige, teils spitze Kristalle. Riecht nicht nach Pyridin. Verpufft kaum beim Erhitzen. Unlöslich in Pyridin und in Alkohol.

Analysen.

1. 0.6594 g Sbst.: 0.1293 g Fe_2O_3. — 0.9247 g Sbst.: 7.28 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$. — 0.8646 g Sbst.: 17.26 ccm $n/_{10}$ HCl. — 2. 0.4597 g Sbst.: 0.0892 g Fe_2O_3. — 0.9463 g Sbst.: 7.32 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$. — 0.5306 g Sbst.: 10.45 ccm $n/_{10}$ HCl. — 3. 0.8226 g Sbst.: 0.1547 g Fe_2O_3. — 0.7729 g Sbst.: 5.80 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$. — 0.8627 g Sbst.: 16.76 ccm $n/_{10}$ HCl.

$Fe_6(C_6H_5COO)_{12}(OH)_4(ClO_4)_2Pyr_5$. (2450.3.)

Ber.:	Fe 13.67,	ClO_4 8.12,	Pyr 16.14.
Gef. 1:	Fe 13.71,	ClO_4 7.83,	Pyr 15.79.
Gef. 2:	Fe 13.57,	ClO_4 7.69,	Pyr 15.57.
Gef. 3:	Fe 13.15,	ClO_4 7.46,	Pyr 15.36.

VI. Benzoato-pyridin-triferri-rhodanid.

(Vgl. o. S. 35 und 38.)

Man verfährt genau wie beim vorhergehenden Salz, fügt aber zu der filtrierten roten Lösung von 10 g Rohchlorid in 100 ccm heißem Alkohol eine solche von 2.5 g Lithiumrhodanid in wenig Alkohol. Es scheidet sich bald ein dunkelorangeroter, kristallinischer Niederschlag aus, dessen Menge sich im Laufe eines Tages vermehrt. Dieser Körper ist nicht einheitlich. Man saugt ihn ab, wäscht ihn mit kaltem Alkohol, trocknet in der Luft und erhitzt von diesem Rohrhodanid je 1 g mit 40 ccm Alkohol etwa eine viertel Stunde am Rückflußkühler zum Sieden, filtriert heiß und läßt im verschlossenen

---

[14]) Das graugrüne Tetraferri-kation hat sich hierbei in das rote Triferri-kation verwandelt.

Erlenmeyer einen Tag stehen. Das so erhaltene Rhodanid ist nunmehr rein. Man saugt es ab, wäscht es mit kaltem Alkohol und trocknet über Chlorcalcium.

Dunkelorangerotes, glitzerndes Pulver, unter dem Mikroskop hellbraun durchscheinende, sehr schmale, lange, gerade abgeschnittene Tafeln. Unlöslich in Wasser und kaltem Alkohol, löst sich in verdünnter Salzsäure beim Erwärmen mit tiefroter Farbe.

Analysen.

Da die Rhodanwasserstoffsäure in salzsaurer Lösung das dreiwertige Eisen teilweise reduziert, löst man zur Bestimmung des Eisens in verdünnter Salpetersäure, wobei man eine farblose Lösung bekommt, und fällt dann mit Ammoniak.

Zur Bestimmung des Rhodans übergießt man die Substanz mit verdünnter chlorfreier Natronlauge und erhitzt eine Stunde lang zum Sieden, filtriert vom Ferrihydroxyd ab und titriert im Filtrat nach dem Ansäuern mit Salpetersäure das Rhodan nach Volhard.

1. 0.5271 g Sbst.: 0.1185 g Fe_2O_3. — 0.7811 g Sbst.: 7.48 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$. — 0.6290 g Sbst.: 5.96 ccm $n/_{10}$ HCl. — 0.1394 g Sbst.: 0.2742 g CO_2, 0.0425 g H_2O.—2. 0.4325 g Sbst.: 0.0975 g Fe_2O_3. — 0.5068 g Sbst.: 5.07 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$. — 0.5549 g Sbst.: 5.32 ccm $n/_{10}$ HCl. — 3. 0.6484 g Sbst.: 0.1490 g Fe_2O_3. — 0.5142 g Sbst.: 5.03 ccm $n/_{10}$ HCl.

$Fe_3(C_6H_5COO)_6(OH)_2(CNS)Pyr$. (1065.1.)

Ber.:	Fe 15.73,	CNS 5.45,	Pyr 7.42,	C 54.10,	H 3.50.
Gef. 1:	Fe 15.72,	CNS 5.56,	Pyr 7.49,	C 53.66,	H 3.41.
Gef. 2:	Fe 15.77,	CNS 5.81,	Pyr 7.58.		
Gef. 3:	Fe 16.07,		Pyr 7.73.		

VII. Diformiato-chloro-aquo-eisen.

(Vgl. o. S. 38 ff.)

Man löst in einem Becherglas 1 Teil Ferrichloridhexahydrat in 5—30 Teilen 90%iger Ameisensäure bei gewöhnlicher Temperatur, filtriert und läßt die Lösung offen an der Luft stehen. Im Laufe mehrer Tage scheidet sich die in Rede stehende Verbindung in Form einer sehr fest haftenden Kruste ab. Man kann die Kristallisation bedeutend unterstützen, indem man nach einem Tage, wenn sich an der Wand des Becherglases ein feiner gelbgrüner Anflug gebildet hat, mit einem Glasstabe reibt. Daraufhin setzt sich im Verlaufe eines halben Tages die Verbindung als schwerer Niederschlag und nicht als Kruste ab. Man gießt die dunkelgelbgrüne Mutterlauge ab und wäscht in einem Cylinder mit 90%iger Ameisensäure, worin der Körper unlöslich ist, dekantierend aus. Schließlich saugt man ab und läßt auf einem Uhrglas so lange an der Luft liegen, bis der Geruch nach Ameisensäure verschwunden ist, worauf man sogleich über Schwefelsäure legt. Läßt man den Körper an der Luft zu lange liegen, so erleidet er durch deren Wassergehalt Zersetzung, wobei er sich rötlich färbt.

Leuchtend gelbgrünes Pulver, unter dem Mikroskop gelbe, kugeligtraubige Aggregate, bei denen man deutliche Kristalle nicht erkennen kann.

1. 0.3948 g Sbst.: 0.1585 g Fe_2O_3, 0.2975 g AgCl. — 0.3485 g Sbst.: 0.1402 g Fe_2O_3. — 2. 0.3457 g Sbst.: 0.1367 g Fe_2O_3. — 0.3602 g Sbst.: 0.1428 g Fe_2O_3. — 0.2640 g Sbst.: 0.1990 g AgCl. — 3. 0.7473 g Sbst.: 0.2947 g Fe_2O_3. — 0.2773 g Sbst.: 0.2084 g AgCl. — 0.1377 g Sbst.: 0.6274 g Hg_2Cl_2. — 4. 0.5322 g Sbst.: 0.2081 g Fe_2O_3, 27.69 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$. — 5. 0.5583 g Sbst.: 0.2198 g Fe_2O_3, 29.03 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$. — 0.2175 g Sbst.: 1.0154 g Hg_2Cl_2. — 6. 0.3238 g Sbst.: 0.1314 g Fe_2O_3. — 0.1898 g Sbst.: 0.0774 g Fe_2O_3 — 0.3002 g Sbst.: 0.2255 g AgCl. — 7. 0.2790 g Sbst.: 0.1123 g Fe_2O_3, 14.91 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$. — 8. 0.4395 g Sbst.: 0.1730 g Fe_2O_3, 22.75 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$.

$Fe(HCOO)_2Cl \cdot H_2O$. (199.3.)

Ber.:	Fe 28.02,	Cl 17.79,	HCOO 45.17.
Gef. 1:	Fe 28.08, 28.14,	Cl 18.64,	
Gef. 2:	Fe 27.66, 27.73,	Cl 18.65.	
Gef. 3:	Fe 27.58,	Cl 18.59,	HCOO 43.44.
Gef. 4:	Fe 27.35,	Cl 18.45.	
Gef. 5:	Fe 27.54, 28.38,	Cl 18.44,	HCOO 44.51.
Gef. 6:	Fe 28.52,	Cl 18.58.	
Gef. 7:	Fe 28.15,	Cl 18.95.	
Gef. 8:	Fe 27.53,	Cl 18.36.	

VIII. Diformiato-bromo-aquo-eisen.

(Vgl. o. S. 39.)

Man löst 1 Teil des in der Preisliste von E. Merck, Darmstadt, als Ferrum sesquibromatum cristallisatum bezeichneten Bromides[15]) in 5—30 Teilen 90%iger Ameisensäure bei gewöhnlicher Temperatur, filtriert, läßt die Lösung offen an der Luft stehen usw. wie bei VII.

Dunkelbraunrotes Pulver, unter dem Mikroskop teils schöne Täfelchen von Quadratform, die gelb durchscheinen, teils mehr oder weniger tiefbraune, kugelige Aggregate.

Analysen.

1. 0.3474 g Sbst.: 0.1155 g Fe_2O_3, 14.32 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$. — 0.2931 g Sbst.: 1.1334 g Hg_2Cl_2. — 2. 0.3202 g Sbst.: 0.1041 g Fe_2O_3, 13.56 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$. — 3. 0.4470 g Sbst.: 0.1448 g Fe_2O_3, 18.91 ccm $n/_{10}$ $AgNO_3$.

$Fe(HCOO)_2Br \cdot H_2O$. (243.8.)

Ber.:	Fe 22.90,	Br 32.78,	HCOO 36.93.
Gef. 1:	Fe 23.25,	Br 32.94,	HCOO 36.87.
Gef. 2:	Fe 22.74,	Br 33.85.	
Gef. 3:	Fe 22.66,	Br 33.81,	

Der Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften bei der Universität Würzburg sagen wir auch hier für die wohlwollende Unterstützung unsern wärmsten Dank.

---

[15]) Dieses Bromid ist eine Verbindung von Eisenbromid mit Eisenbromür entsprechend der Formel $Fe_3Br_8 \cdot 6H_2O$. Das vorhandene Ferrobromid stört bei der Reaktion nicht, denn der erhaltene Körper enthält nur dreiwertiges Eisen.

109. B. Hepner und A. Likiernik: Untersuchungen über Wismutverbindungen I.

(Mitteilung aus dem Pharm. Staatsinstitut, Warschau.)

Vorgetragen in der Polnischen Chem. Gesellsch. in Warschau am 6. XI. 1924.
Eingegangen, am 29. Juni 1925.

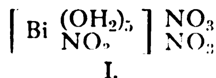
Über die Konstitution der Wismutnitrate und -tartrate.

Die Untersuchung verschiedener Wismutverbindungen führte uns auf den Gedanken, daß die Konstitution des üblichen Rohstoffes für die Darstellung der Wismutverbindungen — des Wismutnitrates — noch nicht aufgeklärt ist.

Die empirische Formel des Wismutnitrates wurde im Jahre 1848 von Heintz[1]) und Gladstone[2]), im Jahre 1865 von Ruge[3]) ermittelt. Diese Forscher fanden die Zusammensetzung, welche nach der jetzt üblichen Formulierung als $Bi(NO_3)_3 . 5H_2O$ zu schreiben wäre. Jansen[4]) und Ivon[5]) fanden einen anderen Wassergehalt. Rutten[6]) untersuchte die physikalischen Eigenschaften des Wismutnitrats. Nach ihm zersetzt sich das reine Salz bei 75.5°, was auch durch uns bestätigt wurde. Alle diese Angaben konnten nur die empirische Zusammensetzung, aber nicht das chemische Verhalten des Wismutnitrats erklären. Für die Konstitutionsbestimmung war es von Wichtigkeit, festzustellen, in welcher Weise die Salpetersäurereste und die Wassermoleküle mit dem Metall gebunden sind.

Bei genaueren Studien zeigte es sich, daß nur zwei Salpetersäurereste sich als Ionen verhalten, während der dritte, direkt an Wismut gebunden, in seiner Reaktionsträgheit dem organisch gebundenen Stickstoff, wie etwa den organischen Nitrogruppen, ähnlich ist. Dieser Unterschied im Verhalten der Säurereste ist sehr charakteristisch und äußert sich so, daß die funktionell verschiedenen Säureradikale ganz verschiedene Reaktionsfähigkeiten zeigen.

Diese Vorstellung konnte im Wernerschen Sinne folgendermaßen zum Ausdruck gebracht werden (Formel I), indem man für Wismut die Koordinationszahl 6 annahm.



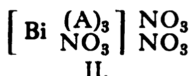
$$\left[Bi \begin{matrix} (OH_2)_5 \\ NO_3 \end{matrix} \right] \begin{matrix} NO_3 \\ NO_3 \end{matrix}$$

I.

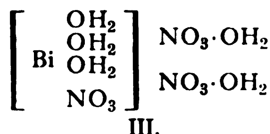
Die nähere Betrachtung des Verhaltens der fünf Wassermoleküle und der Einlagerungsverbindungen des normalen Wismutnitrats führte jedoch zu anderer Entscheidung. Die Entwässerung, welche im Exsiccator bei gewöhnlicher Temperatur durchgeführt wurde, zeigte, daß zwei Wassermoleküle des Nitrats sich anders verhalten, als die drei weiteren. Es zeigte sich nämlich, daß zwei Moleküle leichter, die

[1]) J. pr. **45**, 105.
[2]) J. pr. **44**, 179.
[3]) J. pr. **96**, 115.
[4]) Ar.[2] **68**, 1 (1851).
[5]) Bl. **27**, 491 (1877).
[6]) Z. a. Ch. **30**, 342 (1902).

nächsten drei aber schwieriger abgespalten werden, gleichzeitig bewirken sie eine teilweise Zersetzung unter Abspaltung von Salpetersäure, was auch im Einklang mit den von uns durchgeführten Untersuchungen über die Hydrolyse des Wismutnitrats steht. Gleichzeitig konnten wir eine ganze Reihe von Einlagerungsverbindungen des Typus (II) nachweisen. Alle diese Tatsachen sprechen dafür, daß zwei



Wassermoleküle sich in der zweiten Sphäre befinden und deshalb weniger fest gebunden sind als die der ersten Sphäre. Dies führte uns zur Ansicht, daß dem normalen Wismutnitrat das folgende Konstitutionsbild zukommen muß:



Daß die Zahl der Wassermoleküle in der zweiten Sphäre der Zahl der einwertigen Säurereste in dieser Sphäre entspricht, wurde öfters von A. Werner [7]) hervorgehoben.

Was die Einlagerungsverbindungen des normalen Wismutnitrates betrifft, so haben wir in erster Linie die Salze mit mehrwertigen Alkoholen studiert.

Bekanntlich hat Squire [8]) schon hingewiesen, daß Wismutnitrat bei gewissen Verhältnissen in Glycerinlösung ohne Hydrolyse löslich ist. Thibaut [9]) bestätigte diese Beobachtung. H. Winter [10]) konnte Lösungen von Wismutnitrat in verschiedenen Zuckerlösungen herstellen. Es war aber ein Verdienst von L. Vanino und O. Hauser [11]), zeigen zu können, daß Wismutnitrat mit Mannit klare wässerige Lösungen gibt, die in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar sind. Diese Forscher haben festgestellt, daß bei dem Molekularverhältnis: $2Bi(NO_3)_3 . 5H_2O$ auf $1C_6H_{14}O_6$ noch klare Lösungen zu erhalten sind. L. Vanino und Hartl [12]) konnten die Verbindungen: $2Bi(NO_3)_3$. Mannit und $Bi(NO_3)_3$. Sorbit isolieren. Diese kristallinischen Verbindungen, die in Wasser ohne Zersetzung löslich sind, dienten als vorzügliches Untersuchungsmaterial für die Erforschung der Konstitution des Wismutnitrates.

Alle diese Verbindungen sind als Einlagerungsverbindungen des Wismutnitrates aufzufassen, in denen die Wassermoleküle der ersten Sphäre durch OH-Gruppen der mehrwertigen Alkohole ersetzt sind.

---

7) A. Werner, Neuere Anschauungen a. d. Gebiete d. anorg. Chemie. Vieweg, Braunschweig 1913, S. 311.

8) Medical Times and Gazette 646 (1876) und 22 (1877).

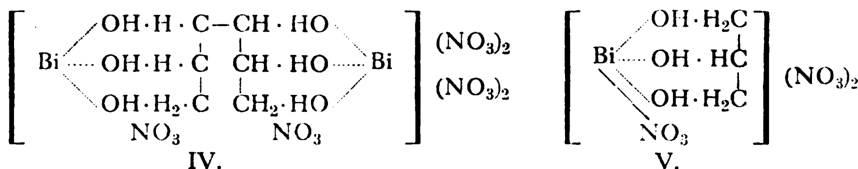
9) C. I, 165 (1901); Journ. Pharm. Chim. [6] 12, 559 (1900).

10) A. 244, 295 (1888); Z. 38, 738.

11) Z. a. Ch. 28, 210 (1901).

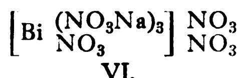
12) J. pr. [2], 74, 144 (1906).

Dementsprechend müßte der Verbindung $2Bi(NO_3)_3$. Mannit folgende Formel (IV) zukommen:



Gleichgebaut ist die Verbindung $Bi(NO_3)_3 \cdot$ Sorbit; $2Bi(NO_3)_3 \cdot$ Dulcit läßt sich nicht isolieren, es entsteht stets $Bi\langle^{O}_{NO_3} \cdot$ Dulcit. Die schon erwähnte Glycerinverbindung ist in Lösung ziemlich beständig. Alle diese Einlagerungsverbindungen zeigen das Verhalten binärer Elektrolyte.

Wir konnten weiter zeigen, daß Wismutnitrat sich in konzentrierten Neutralsalzlösungen ohne Hydrolyse auflöst. Diese Erscheinung führen wir auf die Bildung der Einlagerungsverbindungen mit diesen Neutralsalzen zurück, die beispielsweise folgendermaßen gedeutet sein können:

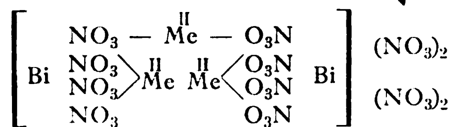


VI.

Im Zusammenhang damit stehen die von G. Urbain und H. Lacombe[13]) dargestellten Doppelnitrate des Wismutnitrats mit zweiwertigen Metallen, welchen die allgemeine Formel $3M^{II}(NO_3)_2 . 2Bi(NO_3)_3 . 24H_2O$ zukommt, wo M^{II}—Mg, Zn, Ni, Co, Mn bedeutet. Diese Salze wurden als Nitratosalze (G. Jantsch[14]), A. Werner[15]) von folgender Zusammensetzung aufgefaßt:



Es wäre zu entscheiden, ob diese Verbindungen nicht besser als Einlagerungsverbindungen im folgenden Sinne zu betrachten wären:



VII.

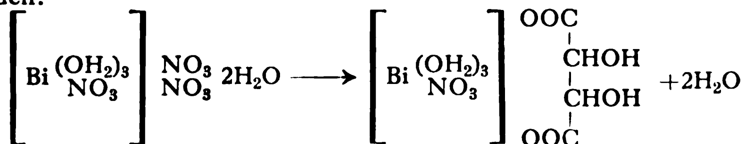
Außer diesen Einlagerungsverbindungen kennen wir eine ganze Reihe von Anlagerungsprodukten des ersten Zersetzungsprodukts des Wismutnitrats bei der hydrolytischen Einwirkung. Zu diesen Ver-

[13]) C. r. 137, 568 (1903).
[14]) Z. a. Ch. 76, 305 (1912).
[15]) A. Werner, a. a. O. S. 129.

bindungen gehört die durch Fällung von V a n i n o und H a r t l erhaltene Dulcitverbindung $\mathrm{Bi}\begin{smallmatrix}\diagup\!\!\diagup O\\ \diagdown NO_3\end{smallmatrix} \cdot$ Dulcit und die von V a n i n o und H a u s e r wenig rein erhaltene Verbindung $\mathrm{Bi}\begin{smallmatrix}\diagup\!\!\diagup O\\ \diagdown NO_3\end{smallmatrix} \cdot$ Mannit Diese Verbindungen sind praktisch nicht ionisiert und zeigen keine Leitfähigkeit in wässeriger Lösung, was deutlich durch die direkte nicht ionogene Bindung des Salpetersäurerestes an Wismut ausgedrückt wird.

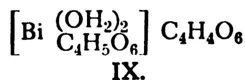
Übereinstimmend mit dieser Formulierung des Wismutnitrats sollte man die Möglichkeit des Ersatzes der zweiionogen gebundenen Salpetersäurereste durch andere Gruppen erwarten. Zu diesem Umsatze eignete sich am besten die Weinsäure. Über Verbindungen mit anderen Säuren soll im anderen Zusammenhange berichtet werden.

Die Einwirkung überschüssiger Weinsäure auf schwach salpetersaure Lösung von Wismutnitrat wurde zuerst von S c h n e i d e r[16]) untersucht. Er hat glänzende Kristalle erhalten, welche er als neutrales Wismuttartrat $Bi_2(C_4H_4O_6)_3 . 6H_2O$ aufgefaßt hat. Schon die Arbeiten von R o s e n h e i m und V o g e l s a n g[17]), die später durch T e l l e[18]) bestätigt wurden, haben bewiesen, daß bei der Einwirkung von Weinsäurelösung immer ein Molekül NO_3 auf ein Molekül Bi erhalten bleibt. Wir konnten beweisen, daß auch bei der Einwirkung von überschüssiger Weinsäure in der Kälte, diese Reaktion im gleichen Sinne verläuft. Durch unsere Untersuchungen wurde diese bis jetzt rätselhafte Erscheinung erklärt. Sie kann folgendermaßen formuliert werden:



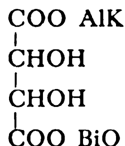
VIII.

Durch Erhitzen dieser Verbindung mit konzentrierter wässeriger Weinsäurelösung kann man den Salpetersäurerest durch Weinsäurerest ersetzen.



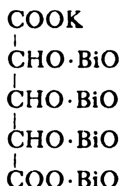
IX.

Diese Verbindung dient als vorzügliches Material für die Herstellung der Alkaliwismuttartrate. Wie aus der Formel ersichtlich ist, besteht hier eine besondere Leichtigkeit zur Bildung der Derivate folgender Säure:

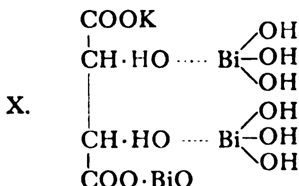


[16]) Pogg. Ann. **88**, 45 (1853).
[17]) Z. a. Ch. **48**, 205 (1906).
[18]) Ar. **246**, 484 (1908).

In der Tat haben Rosenhain und Vogelsang[19]) durch die Einwirkung von KOH eine Verbindung erhalten, welcher sie die Formel

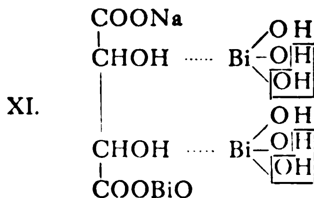


zugeteilt haben. Die entsprechende Natriumverbindung konnte von den genannten Forschern nicht dargestellt werden. Die Versuche, welche die Darstellung der Natriumverbindung zum Zweck hatten, zeigten, daß es möglich ist, diese Verbindung zu erhalten, aber man muß die genauen experimentellen Bedingungen streng einhalten, da sonst, z. B. bei geringem NaOH-Überschuß $Bi(OH)_3$ entsteht. Auch in Gegenwart von CO_2 im Lösungswasser oder bei großer Verdünnung, erfolgt eine Zersetzung, was mit unseren Formeln im Einklang steht. Die Na- und K-Salze der Triwismutylsäure ziehen beim Liegen an der Luft CO_2 an. Alle diese Eigenschaften führten uns auf den Gedanken, daß die Alkaliwismutyltartrate Additionsverbindungen von $Bi(OH)_3$ mit Tartraten im Sinne der Wernerschen Hydroxosalze sind[20]). Damit wäre die Empfindlichkeit dieser Verbindungen gegen CO_2 der Luft, wie Moser[21]) auch bei Wismuthydroxyd beobachtet hat, und ihre Zersetzlichkeit in verdünnten Lösungen erklärt. Dementsprechend käme dem Kaliumwismutyltartrat von Rosenheim folgende Formel zu:



Dieser Formel entspricht auch die empirische Zusammensetzung des Salzes.

Das Natriumsalz unterscheidet sich von dem K-Salz dadurch, daß es zwei Moleküle Wasser verliert, was auch das verschiedene Verhalten beider Salze erklärt. Das Na-Salz hat nämlich folgende Konstitution:

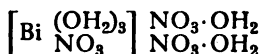


---

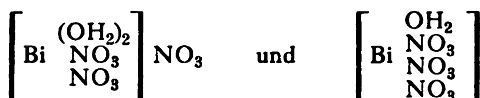
[19]) Z. a. Ch. **48**, 205 (1906).
[20]) A. Werner, a. a. O., S. 123.
[21]) Z. a. Ch. **61**, 384 (1909).

Diese Formulierung erklärt auch die Möglichkeit der Existenz der Mono-, Di- und Triwismutylsäuren und auch die Existenz der Wismutylverbindungen der neutralen Tartrate, die als Additionsverbindungen aufzufassen sind. Diese Auffassung erklärt auch die Tatsache, daß die Versuche der Darstellung der Alkaliwismutylacetate ergebnislos verliefen. In diesem Zusammenhange soll auch erwähnt werden die große Analogie, die zwischen diesen Verbindungen und den Kupfertartraten besteht, worüber nächstens berichtet wird.

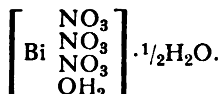
Außer dem normalen Wismuttartrat



könnte man noch die Existenz der folgenden Salze erwarten:



Beide Salze wurden von Rutten[22]) beschrieben. Das Salz XIII wird durch die Einwirkung von wasserfreier Salpetersäure auf $Bi(NO_3)_3 . 5\,H_2O$ erhalten. Das Salz kristallisiert in schönen Rhombendodekaedern, die den Eindruck eines Kubus machen. Das Salz hat die empirische Zusammensetzung $Bi(NO_3)_3 . 1^1/_2\,H_2O$, welche der von uns aufgestellten Formel entspricht:



Damit steht im Zusammenhange, daß sich dieses Salz nicht durch die Entwässerungsversuche aus dem normalen Nitrat bei gewöhnlicher Temperatur bilden kann.

Das Salz XII entsteht durch Zusammenschmelzen von $Bi(NO_3)_3 . 5\,H_2O$ mit dem Salz XIII. Beide Salze sind außerordentlich unbeständig und übergehen sofort an der Luft in das stabile $Bi(NO_3)_3 . 5\,H_2O$.

Experimenteller Teil.

Verhalten des $Bi(NO_3)_3 . 5\,H_2O$ beim Trocknen.

Um das Verhalten des Wismutnitrats beim Trocknen zu untersuchen, wurde die Methode von van Bemelen benutzt. Diese Methode beruht darauf, daß man die Substanz in einem Exsiccator über Schwefelsäure verschiedener Konzentration stellt. Jede Konzentration der Säure entspricht einem bestimmten Dampfdruck. Man ermittelt die Dampfspannung, bei der das Salz noch Wasser absorbiert und die, bei der es schon Kristallwasser verliert. Die Dampf-

[22]) Z. a. Ch. 30, 342 (1902).

spannung wurde übereinstimmend mit Rutten ± 8.3 mm bei ± 15° gefunden.

Die Dampfspannung in mm	Temperatur	Verhalten des Salzes
± 8.1	15°	Wasserabsorption, Zerfließung
± 8.7	15°	Kristallwasserverlust
± 8.4	15°	Kein Verlust, keine Absorption

Sonst wurde das Trocknen bei verschiedener Dampfspannung unter 8.3 mm durchgeführt. Zum Trocknen wurden 10 g Substanz angewandt.

Dampfspannung	Zeitdauer	Wasserverlust in Molen H_2O ausgedrückt	Prüfung der Schwefelsäure im Exsiccator
8—2 mm	3 Monate	0.75	HNO_3—frei
der konzentr. H_2SO_4	$1^1/_2$ Monate	1.25	HNO_3—frei
der konzentr. H_2SO_4	3 Monate	1.75	HNO_3 nachweisb.

Die Einlagerungsverbindungen des Wismutnitrats.

Die Lösungen von Wismutnitrat mit hydroxylhaltigen Stoffen zersetzen sich stürmisch beim Erhitzen, in konzentrierten Lösungen sogar explosionsartig. So verhält sich das Wismutnitrat, aufgelöst in zu kleiner Menge Glycerin, schon beim Erhitzen auf dem Wasserbade; auch die Wismutnitrat-Mannitlösung zersetzt sich beim Eindampfen und sogar im Exsiccator über Schwefelsäure. Hier haben wir mit der Wirkung der ionisierten Salpetersäurereste auf Mannit zu tun. Das Verhalten ist aus unserer Formulierung ersichtlich.

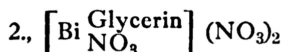


$$1., \left[Bi \begin{matrix} ^1/_2 \text{ Mannit} \\ NO_3 \end{matrix}\right] (NO_3)_2$$

Diese Verbindung erhält man am besten nach der Vorschrift von Vanino und Hartl[23]):

4.84 g Wismutnitrat werden in einer Reibschale mit 1.82 g Mannit verrieben. Die Masse wird klebrig und zieht nach kurzer Zeit Wasser an. Man löst sie in ca. 30 ccm H_2O, setzt reichlich Aceton zu und läßt absetzen. Den klebrigen Niederschlag löst man in wenig Wasser und setzt wieder Aceton zu. Durch wiederholtes Ausfällen und Auflösen erhält man harte Kristalle, die auf Tontellern getrocknet werden.

0.2418 g Sbst.: 0.0679 g CO_2; 0.0328 g H_2O.
Ber.: C 7.39, H 1.64.
Gef.: C 7.65, H 1.50.



$$2., \left[Bi \begin{matrix} \text{Glycerin} \\ NO_3 \end{matrix}\right] (NO_3)_2$$

Die Existenz dieser Verbindung wurde in der Lösung nachgewiesen. Die Lösung von Wismutnitrat in Glycerin wird nicht aus

[23]) J. pr. [2], 74, 144 (1906).

dem chemisch reinen Produkt erhalten. Verwendet man aber käufliches Nitrat, z. B., daß etwas Mutterlauge enthält, so kann man 1 g des Salzes in 2 g Glycerin auflösen. Zu dieser Lösung kann man 15 ccm Wasser zugeben ohne eine Trübung zu verursachen.



4.84 g Wismutnitrat werden in einer Reibschale mit 1.82 g Sorbit verrieben. Die Masse wird nach kurzer Zeit klebrig, man löst sie dann in wenig Wasser und fällt mit Aceton aus. Der weiße kristallinische Niederschlag wird auf Ton getrocknet.

Die Lösungen von Wismutnitrat in Neutralsalzen.

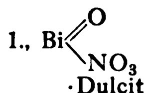


2.4 g Ammoniumnitrat werden in 6 ccm Wasser angerieben. Durch Zugabe von 4.85 g Wismutnitrat und Zerreiben mit einem Glasstab bildet sich glatt, ohne Abscheidung von basischen Salzen, eine klare Lösung. Nach 24stündigem Stehen scheiden sich aus dieser Lösung keine Kristalle aus. Beim Verdampfen auf dem Wasserbade bildet sich eine gallertartige Masse. Beim vorsichtigen Wasserzusatz zur konzentrierten Lösung sieht man weiße, silberschimmernde Kriställchen.

2.7 g NaCl werden in ca. 10 ccm H_2O aufgelöst, zu dieser Lösung gibt man 4.85 g Wismutnitrat zu, wobei eine klare Lösung erfolgt.

Die Verbindungen von Wismutnitrat mit Neutralsalzen werden den Gegenstand einer besonderen Untersuchung bilden.

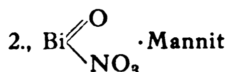
Die Additionsprodukte von $Bi\langle^{O}_{NO_3}$.



Man verreibt nach der Vorschrift von Vanino und Hartl 1 Mol Wismutnitrat mit 1 Mol Dulcit. Die ziemlich schwerlösliche Masse wird mit wenig Wasser aufgelöst und mit Aceton gefällt. Die Kristalle werden auf Ton getrocknet.

0.2783 g Sbst.: 0.0158 g CO_2; 0.0713 g H_2O.

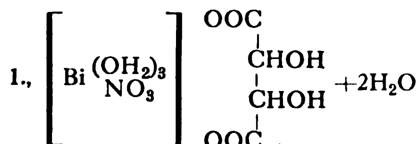
Ber.: C 15.35, H 2.96.
Gef.: C 15.44, H 2.84.



Diese Verbindung läßt sich schwieriger als die entsprechende Dulcitverbindung darstellen. 1 Mol Wismutnitrat mit 1 Mol Mannit verrieben, werden in wenig Wasser gelöst. Nach einigen Tagen wird

unverändertes Mannit mit Alkohol ausgefällt, dann wird die klare Lösung mit Äther versetzt, wobei sich die Verbindung $Bi{<}^{O}_{NO_3}\cdot$Mannit ausscheidet. Diese Verbindung ist in Wasser schwer löslich, löst sich aber schon in der Kälte in Kali- oder Natronlauge auf. Der Salpetersäurerest ist nicht ionogen an Wismut gebunden, er kann durch Erhitzen mit Ferrochlorid und Salzsäure abgespalten werden.

Wismuttartrate und Alkaliwismutyltartrate (teilweise mitgearbeitet von Alexander Rosenberg).

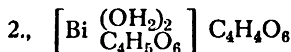


48.5 g Wismutnitrat werden in 66 ccm verdünnter Salpetersäure (5 ccm Salpetersäure, 1.4 auf 40 ccm mit Wasser verdünnt) gelöst; zu dieser Lösung gibt man 45 g Weinsäure in 60 ccm Wasser. Nach einiger Zeit scheiden sich aus der klaren Lösung reichliche Mengen weißer, prismatischer Kristalle aus. Das Salz wurde gut abgenutscht und an der Luft getrocknet.

0.2463 g Sbst: 0.1464 g $BiPO_4$. — 0.1794 g Sbst.: 0.1066 $BiPO_4$. — 25.17 mg Sbst.: 0.608 ccm N (19°, 727 mm).

Ber.: Bi 41.06, N 2.75.
Gef.: Bi 40.86, 40.85, N 3.09.

Das Salz gibt mit Eisensulfat und Schwefelsäure eine deutliche Salpetersäurereaktion. Mit Wasser hydrolysiert es, was durch die Anwesenheit von Kristallwasser in erster Sphäre verursacht ist. In Alkalien ist es löslich unter Bildung der Alkaliwismutyltartrate. Auf dem Spatel erhitzt, liefert es eine hellgelbe Schmelze, die bei weiterem Erhitzen immer dunkler wird und endlich unter Verkohlung verbrennt. Die Versuche die NO_3-Gruppe in der Kälte durch andere Säurereste zu ersetzen, verliefen ergebnislos.

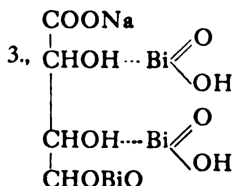


Durch Kochen der NO_3-haltigen Substanz mit konzentrierter Weinsäurelösung kann man NO_3 durch Weinsäurerest ersetzen. Diese Reaktion wurde zuerst von Rosenheim und Vogelsang untersucht und von uns in folgender Weise durchgeführt.

Zu einer konzentrierten Lösung von 45 g Weinsäure in 60 ccm Wasser, die zum Sieden erhitzt wird, gibt man portionsweise 25.5 g der Nitroverbindung. Der Erlenmeyerkolben wird mit einem Trichter zugedeckt und noch 2—3 Stunden zum Sieden erhitzt. In den entweichenden Dämpfen kann man Salpetersäure deutlich nachweisen. Nachher filtriert man, wäscht mit gesättigter Weinsäurelösung und trocknet an der Luft.

0.2513 g Sbst.: 0.1397 g $BiPO_4$. — 0.2261 g Sbst.: 0.1263 g $BiPO_4$.

Ber.: Bi 38.38.
Gef.: Bi 38.22, 38.40.



Diese interessante Verbindung, die Rosenheim und Vogelsang nicht erhalten konnten, läßt sich durch Auflösen von Wismuttartrat in genau berechneter Menge Natronlauge und geeignete Kristallisation darstellen. Diese Verbindung zeigt deutlich die Eigenschaften einer Additionsverbindung. In den Lösungen bis zu 0.5% ist sie stabil; bei weiterer Verdünnung zersetzen sich aber die Lösungen unter Abscheidung von Wismuthydroxyd. Im Einklang mit der von uns aufgestellten Formel ist diese Verbindung CO_2 empfindlich. Wenn das Lösungswasser CO_2-haltig ist, so bilden sich schon in größeren Konzentrationen unlösliche Niederschläge, was auf die große Empfindlichkeit des Wismuthydroxyds gegen die Kohlensäure zurückzuführen ist. Bei Zusatz schwacher Säuren fällt ein Niederschlag aus, der sich wieder in Laugen löst.

0.2186 g Sbst.: 0.2257 g $BiPO_4$. — 0.1784 g Sbst.: 0.1850 g $BiPO_4$. — 0.1861 g Sbst.: 0.0358 g CO_2, 0.00681 g H_2O.

Ber.: Bi 71.25, C 5.45, H 0.68.
Gef.: Bi 70.98, 71.29, C 5.24, H 0.41.

---

110. B. Hepner:

Untersuchungen über Wismutverbindungen II.

(Aus dem Pharmazeutischen Staatsinstitut, Warschau.)

Vorgetragen in der Polnischen Chemischen Gesellschaft in Warschau, am 5. Februar 1925.

Eingegangen am 29. Juni 1925.

Über die Konstitution der basischen Wismutnitrate.

Die Ermittlung der Konstitution der basischen Wismutnitrate gehört zu den ältesten, jedoch noch nicht ganz aufgeklärten Fragen.

Die ersten Angaben über das basische Wismutnitrat stammen wohl von Libavius aus dem Jahre 1600. In seinem berühmten Buche „Cours de Chimie“ (1681) gibt Leméry die Darstellung des „Magistère de Bismut“ an. Bis zum Jahre 1786 wurde das basische Wismutnitrat allein als Schminke benutzt. Mit der Einführung in diesem Jahr des Magisteriums in den Arzneischatz durch Odier, hat sich die Sachlage geändert, indem man der Untersuchung dieser Verbindung besonders viel Interesse widmete. Diese Arbeiten beginnen mit der Untersuchung der Zusammensetzung des Magisterium

Bismuti, die 1833 von Duflos[1]) ausgeführt wurde. Dieser Arbeit folgten die Veröffentlichungen von Herberger[2]) (1836), Buchner[3]), Jacquelin[4]) (1837), Graham[5]) (1839), Frémy[6]) (1843), Heintz[7])[8]) (1844 und 1848), Dulk[9]) (1844), Gladstone[10]) (1848) nach. Von 1848 bis 1853 dauern die umfassenden Untersuchungen von Becker[11]) und Jansen[12]). Die Behauptung von Wiggers[13]), daß nur ein einziges basisches Wismutnitrat existiere, wurde erfolgreich durch Versuchsmaterial dieser beiden Forscher widerlegt[14]). Die Arbeiten von Laurent[15]) (1852), Béchamp und St.-Pierre[16]), Löwe[17]) (1858), Ruge[18]) (1865) und Lüddecke[19]) (1866) warfen kein neues Licht auf diese verwickelte Frage. Ditte[20]) (1874) versuchte das Gleichgewicht: Wismutoxyd—Salpetersäure zu studieren. Ivon[21]) (1877) betrachtete die Umwandlungen des Wismutnitrates und der einzelnen basischen Salze aus chemischen Gesichtspunkten. Die Arbeiten von Rousseau und Titte[22]) (1892) und Fischer und Grützner[23]) waren von nicht großer Bedeutung; dagegen suchte Thoms[24]) (1898) diese Frage aus pharmazeutischem Standpunkt zu beleuchten.

Im Jahre 1902 untersuchte Rutten[25]), unter Leitung von van Bemmelen das System $Bi_2O_3N_2O_5H_2O$; er unterwarf auch einer kritischen Beleuchtung alle Angaben über die Wismutnitrate. Durch diese Arbeit wurden die Untersuchungen von Allan[26]) (1903), die das System: $Bi_2O_3N_2O_5$, betrachteten, überholt.

Die Angaben von de Schulten[27]) (1903) bedürfen noch einer eingehenden Nachprüfung. Die Untersuchungen von Quar-

---

1) Schweigers Journ. **68**, 191.
2) Repet. Pharm. **55**, 289.
3) Repet. Pharm. **55**, 306.
4) Ann. Chim. Phys. **66**, 113.
5) Ann. Pharm. **29**, 16.
6) Journ. Chim. Pharm. 30 (1843).
7) Pogg. Ann. **63**, 83.
8) J. pr. **45**, 105.
9) Repet. Pharm. [2], **33**, 1.
10) J. pr. **44**, 179.
11) Archiv [2], **55**, 31; [2], **55**, 129.
12) Archiv [2], **68**, 1; [2], **68**, 129.
13) Canstatts Jahresber. 105 (1851).
14) Archiv [2], **77**, 241; [2], **78**, 1 (Jansen); [2], **79**, 1 (Becker).
15) Ann. Chim. Phys. [3], **36**, 353.
16) Journ. Pharm. Chim. [3], **32**, 330.
17) Journ. pr. **74**, 341.
18) Journ. pr. **96**, 115.
19) Ann. Pharm. **140**, 277.
20) C. r. 79, 956.
21) Bl. **27**, 491 (1877).
22) C. r. **115**, 174.
23) Archiv **232**, 464.
24) Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. **8**, 119.
25) L. a. Ch. **30**, 342 (1902).
26) Am. Soc. **25**, 307.
27) Bl. [3], **29**, 720.

taroli[28]) (1913) über die Leitfähigkeit bei der Hydrolyse von Wismutnitrat konnten wegen der Unlöslichkeit der Hydrolysenprodukte keine Erklärung der Frage geben.

Um die Konstitution der basischen Wismutnitrate kennenzulernen, mußte man vorerst ihre empirische Zusammensetzung bestätigen. Die Wismutbestimmung als Oxyd gab immer gute Resultate, dagegen die meisten Methoden, die zur Stickstoffbestimmung benutzt wurden, waren wenig zuverlässig. Es ist interessant, daß die älteren Autoren, wie Gladstone und Heintz, eine ganz einwandfreie Methode der volumetrischen Stickstoffbestimmung angewandt haben. Später wurde die Salpetersäurebestimmung auf indirektem Wege, nämlich durch Knochen der Substanz mit Bariumcarbonat und durch die Bestimmung des gelösten Bariumnitrats durch Fällung als Sulfat, durchgeführt. Die Methode hat verschiedene analytische Fehler verursacht.

Auch die Titration mit Lauge in der Kälte führt, wie unten gezeigt wird, nicht zum Ziele. Aus diesem Grunde wurden zahlreiche Methoden für die Salpetersäurebestimmung in basischen Wismutnitraten vorgeschlagen. Rutten (a. a. O.), wie auch Smith[29]) entfernten Wismut durch Erhitzen mit Natronlauge und bestimmten den Verbrauch an Lauge durch Zurücktitieren mit Säure. Brown[30]) setzte das basische Wismutnitrat mit Kochsalzlösung um und bestimmte die Salpetersäure im Filtrate. Harrison[31]) entfernte Wismut nach der Methode von Smith oder Brown und bestimmte im Filtrate den Betrag von Natriumnitrat, nach Entfernung von Spuren von Soda, im Nitrometer oder mittels „Nitrons".

Eine grundsätzlich verschiedene Methode der Salpetersäurebestimmung in basischen Wismutnitraten mittels der Oxalsäure hat Debourdeaux[32]) vorgeschlagen. Diese Methode, deren Vorgang von Luce[33]) genau studiert wurde, beruht auf der quantitativen Oxydation von Oxalsäure in Gegenwart von Mangansalzen durch die Salpetersäure. Neuerdings empfahl Corfield[34]), die Salpetersäure in Wismutnitraten als Ammoniak durch Reduktion mit Eisen zu bestimmen.

Um jeden Fehler zu vermeiden, habe ich die Stickstoffbestimmung volumetrisch, wie das in der organischen Chemie üblich ist, durchgeführt.

Meistens wurde zu diesem Zwecke die vereinfachte Mikro-Elementaranalyse von Dubsky[35]) angewandt.

---

28) C. I, 1661 (1913).
29) The Analyst 26, 73.
30) Pharmaceutical Journ. [4], 26, 378.
31) The Analyst 35, 118.
32) Diss. Paris (1903).
33) Journ. Pharm. Chim. [7], 17, 349.
34) British-Colonial Pharmacist 77, Nr. 9, 261.
35) J. v. Dubsky: Vereinfachte quant. Mikroelementaranalyse org. Verb. Veit. Leipzig 1917.

Die Bestimmung des Wismuts als Wismutoxyd, des Salpetersäurerestes als Stickstoff und des Wassers als Differenz erlaubte die Aufstellung sicherer empirischer Formeln. Für die Konstitutionsermittlung war es von Wichtigkeit, das Verhalten der Salpetersäurereste und des Wassers in einzelnen basischen Nitraten kennenzulernen, sowie auch die Bildung und die Umwandlungen der basischen Salze zu untersuchen.

Die Salpetersäurereste zeigten in verschiedenen basischen Salzen verschiedene Reaktionsfähigkeit, und sogar in denselben Molekülen enthaltene Salpetersäurereste zeigten, ähnlich wie beim Wismutnitrat, in manchen basischen Salzen ein funktionell verschiedenes Verhalten. Dieser Unterschied ist äußerst charakteristisch und läßt sich dadurch erklären, daß ein Teil der Salpetersäure ionogen gebunden ist, während der andere Teil, wie das auch beim Wismutnitrat der Fall war, direkt mit Wismut gebunden ist.

Zur Untersuchung der Funktionen der Salpetersäurereste dienten folgende Reaktionen:

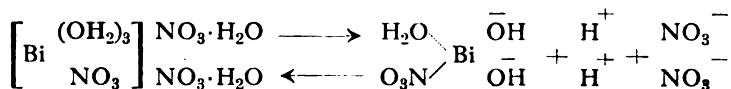
a) die als Ionen wirkenden Säurereste können durch wiederholtes Auskochen mit Wasser in Form von Salpetersäure entfernt werden;

b) die ionogen gebundenen Säurereste können in der Kälte mit sehr verdünnter Natronlauge titriert werden. Die direkt an Wismut gebundenen Salpetersäurereste lassen sich aber in der Kälte nicht mit Natronlauge nachweisen.

Auch das Wasser zeigt in den verschiedenen basischen Salzen ein verschiedenes Verhalten, je nach der Rolle, die es bei dem Bau des Salzes spielt.

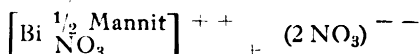
Die Kenntnis der Konstitution und des Verhaltens des Wismutnitrates erlaubte die Erklärung des Hydrolysenvorganges; die Erforschung des Endabbauproduktes des Wismutnitrats und der Umwandlungen der basischen Salze ineinander, waren wichtige Momente für die Konstitutionsbestimmung.

Die hydrolytische Einwirkung auf Wismutnitrat kann man sich folgendermaßen vorstellen:



$$\left[\mathrm{Bi}\begin{matrix}(\mathrm{OH_2})_3\\ \mathrm{NO_3}\end{matrix}\right]\begin{matrix}\mathrm{NO_3\cdot H_2O}\\ \mathrm{NO_3\cdot H_2O}\end{matrix}\ \rightleftarrows\ \begin{matrix}\mathrm{H_2O}\\ \mathrm{O_3N}\end{matrix}\!\!>\mathrm{Bi}\ \begin{matrix}\overset{-}{\mathrm{OH}}\\ \overset{-}{\mathrm{OH}}\end{matrix}\ +\ \begin{matrix}\overset{+}{\mathrm{H}}\\ \overset{+}{\mathrm{H}}\end{matrix}\ +\ \begin{matrix}\overset{-}{\mathrm{NO_3}}\\ \overset{-}{\mathrm{NO_3}}\end{matrix}$$

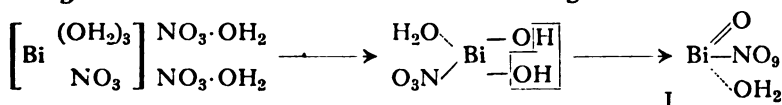
Dieser Hydrolysenvorgang ist durch die Dissoziation des Wassers der ersten Sphäre hervorgerufen. Durch Ersatz des Wassers durch Mannit oder andere mehrwertige Alkohole kommt man zu Verbindungen, welche in größerem oder kleinerem Maßstabe die hydrolytischen Eigenschaften verloren haben und sich in wässerigen Lösungen wie Salze zweiwertiger Metalle verhalten.



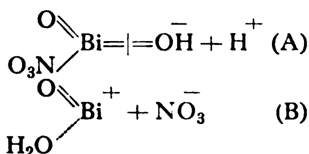
$$\left[\mathrm{Bi}\begin{matrix}{}^{1}\!/_{2}\ \mathrm{Mannit}\\ \mathrm{NO_3}\end{matrix}\right]^{++} + (2\,\mathrm{NO_3})^{--}$$

Dementsprechend bildet sich als erstes Zersetzungsprodukt von Wismutnitrat, durch Einwirkung von kaltem Wasser, eine Verbin-

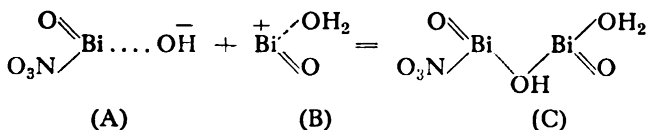
dung, die in Form von perlmutterglänzenden Schuppen kristallisiert. Die Beobachtung dieser charakteristischen Schüppchen finden wir fast bei allen Forschern der basischen Wismutnitrate. Diese Verbindung besitzt die Formel I und bildet sich folgendermaßen:



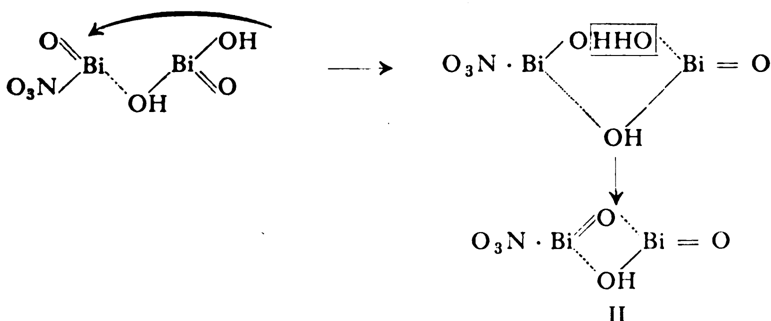
Bei Wärmezufuhr oder bei Zeitreaktionen bilden sich aus dem Wismutnitrat bzw. aus den Schüppchen auch andere basische Salze. Den Mechanismus dieser Umwandlung kann man sich folgendermaßen erklären: Die Verbindung I ist in wässeriger Lösung teilweise elektrolytisch dissoziiert. Das Hydrat des nichtodissoziierten Anteils des Salzes verhält sich als Säure (A), ein anderer Teil ist dagegen elektrolytisch gespalten (B):



und somit sind in der wässerigen Lösung gleichzeitig Wasserstoff- und Salpetersäure-Ionen, komplexe Säure-Ionen und hydratisierte Wismutoxyl-Ionen vorhanden. Die entgegengesetzt geladenen Ionen vereinigen sich, was man auf folgende Weise ausdrücken kann:



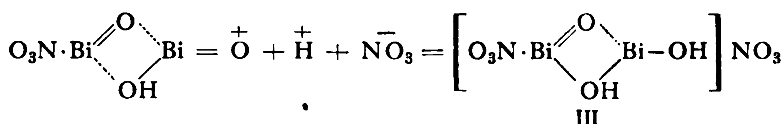
Diese Verbindung (C) ist befähigt, in ein stabiles Anhydrid überzugehen:



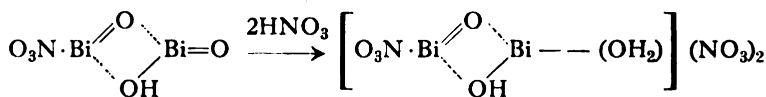
Die Verbindung II kann weiter Salpetersäure binden. Da aber beim Zersetzen von Wismutnitrat, unter Entstehung der Verbin-

dung I, und auch bei der Zersetzung der letzteren zur Verbindung II, Salpetersäure frei wird, so entstehen, je nach den Versuchsbedingungen, weitere Einwirkungsprodukte der Salpetersäure auf die Verbindung II.

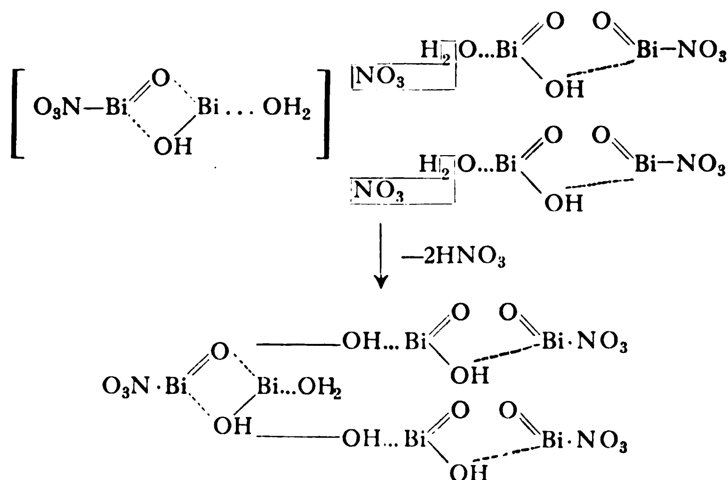
Erhitzt man normales Wismutnitrat in konzentrierter wässeriger Lösung, was auch der Fall ist beim scheinbaren Schmelzen von Wismutnitrat bei 75.5°, so bildet sich zuerst die Verbindung I, aus welcher die Verbindung II entsteht, die mit Salpetersäure, unter Bildung der Verbindung III, reagiert:



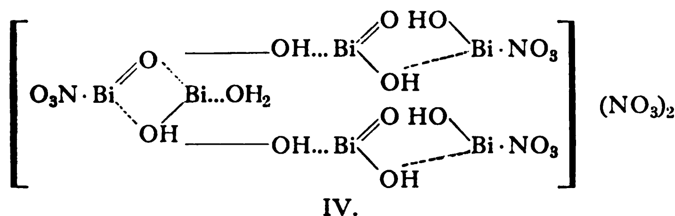
Durch Erhitzen oder Stehenlassen der verdünnten Wismutnitratlösungen bildet sich komplizierte Verbindung von der empirischen Zusammensetzung: $(Bi_2O_3)_6 . (N_2O_5)_5 . (H_2O)_9$. Die Entstehung dieser Verbindung kann auf folgende Weise gedeutet werden: durch Wassereinwirkung bildet sich primär die Verbindung I, dann II, diese bindet zwei Moleküle Salpetersäure



reagiert mit weiteren zwei Molekülen der Verbindung II in ihrer wasserhaltigen Modifikation:

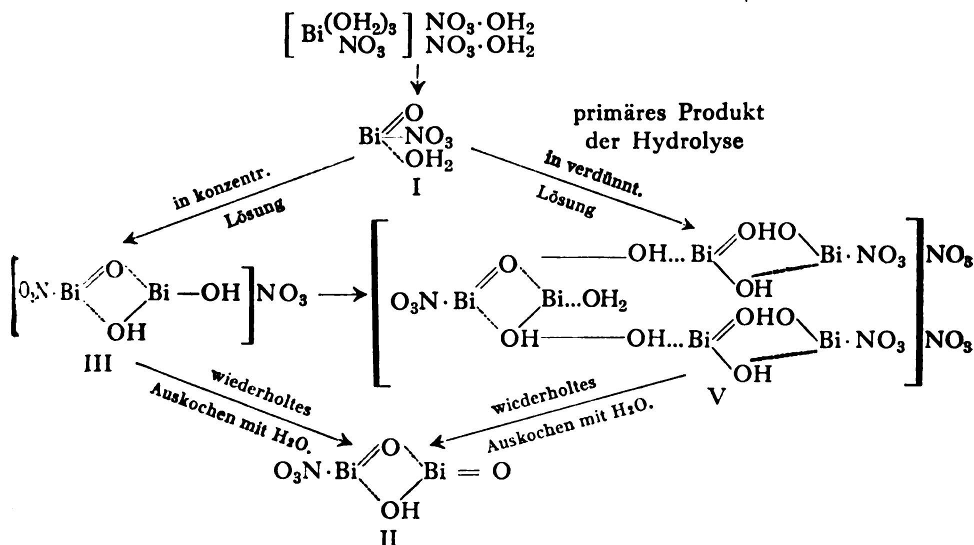


diese nicht isolierte Verbindung geht unter Einwirkung von Salpetersäure in die Verbindung IV über:



Als Baustein aller dieser Verbindungen ist die Verbindung II anzusehen. Sie ist auch das Endabbauprodukt der basischen Wismutnitrate. Durch wiederholtes Auskochen mit Wasser lieferten die Verbindungen III und IV ebenfalls die Verbindung II.

Diese Umwandlungen lassen sich folgendermaßen tabellarisch vorstellen:



Alle diese Verbindungen zeigen Eigenschaften, die mit ihren Strukturbildern übereinstimmen.

Die Verbindung I erfährt bei jedem Dampfdruck zwischen 10^5 mm und 0.0 mm einen Wasserverlust, der aber nach kurzer Zeit zum Stillstand kommt, was, übereinstimmend mit der Formel, darauf deutet, daß nach jedem Wasserverlust eine Verbindung von bestimmter Zusammensetzung entsteht. Der Salpetersäurerest ist jedoch fest mit Wismut gebunden und diese Verbindung verliert keine Salpetersäure im Exsiccator über Schwefelsäure.

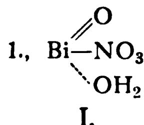
Die Verbindungen III und IV können im Exsiccator über Schwefelsäure ohne Wasserverlust stehenbleiben. Dagegen kann die ionisierte Salpetersäure in der Kälte mit überschüssiger sehr verdünnter Natronlauge, durch Zurücktitrieren mit Säure, unter Anwendung von Phenolphthalein als Indicator, bestimmt werden.

Im Gegensatz dazu ist die Verbindung II, in welcher der Salpetersäurerest direkt an Wismut gebunden ist, unempfindlich gegen verdünnte Lauge, indem sie mit kleinsten Mengen Natronlauge einen Umschlag in Rot zeigt.

Das verschiedene Verhalten der Salpetersäure verursachte, daß, durch das Auswaschen und analytische Methoden einerseits, durch die Zersetzung beim Trocken anderseits, verschiedene nicht einwandfreie Angaben über basische Wismutnitrate in der Literatur enthalten sind.

Die in der Literatur beschriebenen Verbindungen: $5(Bi_2O_3) . 4(N_2O_5) . 9(H_2O)$ und $4(Bi_2O_3) . 3(N_2O_5) . 9(H_2O)$, sind, wie Rutten nachgewiesen hat, identisch mit der Verbindung IV. Auch die Angaben de Schultens über die Existenz von $5(Bi_2O_3) . 5(N_2O_5) . 9(H_2O)$ und $5(Bi_2O_3) . 4(N_2O_5) . 8(H_2O)$ müssen noch nachgeprüft werden. Die letzte Verbindung scheint mit der Verbindung III identisch zu sein. In der von Rutten beschriebenen Verbindung $10(Bi_2O_3) . 9(N_2O_5) . 7(H_2O)$ [oder $8 H_2O$] und in der Verbindung $5(Bi_2O_3) . 3(N_2O_5) . 8(H_2O)$, die Becker und Jansen beschrieben, scheinen die Derivate der Verbindung IV vorzuliegen, deren genaue empirische Zusammensetzung und Konstitution noch festgelegt sein müssen.

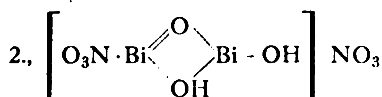
Experimenteller Teil.



Die Verbindung I ist das erste Zersetzungsprodukt von Wismutnitrat durch Wasser. Das Salz entsteht bei der Einwirkung von kaltem Wasser auf Wismutnitrat, oder, wie das aus dem oben formulierten Entstehungsvorgang hervorgeht, durch Einwirkung einer genügend verdünnten Salpetersäure (weniger als 6 % N_2O_5).

Diese Verbindung bildet charakteristische Schüppchen, die unter dem Mikroskop sich als äußerst dünne, gestreifte, kristallinische Plättchen erwiesen. Die gleiche Verbindung wurde schon von Dulk, Becker, Jansen, Ruge, Heintz und Rutten beobachtet. Als letzter beschäftigte sich Fischer sehr eingehend mit dieser Verbindung, und bemerkte auch, daß, auf Ton getrocknet, sie immer noch etwas Mutterlauge festhielt. Die genaue Untersuchung der Entwässerung lehrte aber, daß das über 1 Mol betragende Wasser schnell entwich. Die im Exsiccator 8 Std. lang getrocknete Ver-

bindung zeigte in mehrfachen Analysen die Zusammensetzung, die der empirischen Formel $(Bi_2O_3).(N_2O_5).(H_2O)_{1,9}$ entsprach. Diese Verbindung verliert bei jedem Dampfdruck zwischen 10^5 mm und 0.0 mm Wasser. Dieser Verlust kommt aber jedesmal gleich zum Stillstand. Dieser Wasserverlust ist mit keinem Salpetersäureverlust verbunden. Das konnte besonders genau durch die vergleichende Wismut- und Salpetersäurebestimmung nachgewiesen werden, die immer ein Verhältnis 1 : 1 zeigten.



III.

Diese Verbindung wurde von Jansen als $5\,Bi_2O_3.4\,N_2O_5.9\,H_2O$ beschrieben. Becker machte die Beobachtung, daß das Salz sich bei gewöhnlicher Temperatur bei der Einwirkung von Wasser auf das Wismutnitrat in der Mutterlauge bildet. Ivon erhielt es durch eine längere Behandlung der zuerst entstandenen Schüppchen mit der Mutterlauge. Durch Erhitzen des Wismutnitrats auf 78° haben Graham, Gladstone und Ruge diese Verbindung erhalten. Die Darstellung des Salzes kann auf zwei verschiedenen Wegen geführt werden, nämlich entweder durch Erhitzen oder längeres Stehenlassen des Wismutnitrats mit wenig Wasser, oder auch durch Erhitzen des Wismutnitrats für sich bis zum scheinbaren Schmelzen. Bei diesem Erhitzen spielt das Kristallwasser die Rolle des Mediums, in welchem sich die Reaktion abspielt.

Diese Verbindung wird erhalten durch Erhitzen von 1 Teil Wismutnitrat mit 1 Teil Wasser auf dem Wasserbade, bis die Schüppchen in schwere Kristalle übergegangen sind, oder durch längeres Stehenlassen der Schüppchen mit Mutterlauge, die aus 1 Teil Wismutnitrat und 11 Teilen Wasser erhalten wurde, oder durch längere Einwirkung der Salpetersäure von weniger als 6 % N_2O_5. Die Verbindung wird auf Ton und dann im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet.

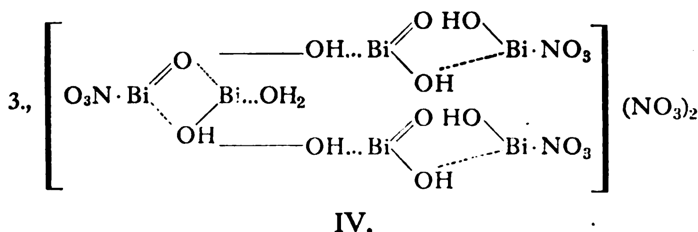
0.6472 g Sbst.: 0.5081 g Bi_2O_3. — 12.14 mg Sbst.: 0.517 ccm N (19°, 727 mm). — 0.3853 g Sbst.: 0.3036 g Bi_2O_3. — 20.61 mg Sbst.: 0.849 ccm N (15°, 734 mm).

Ber.: Bi 70.60, N 4.73.
Gef.: Bi 70.42, 70.42, N 4.76, 4.71.

Durch Erhitzen wird die Verbindung erhalten, wenn man das Salz bis zum scheinbaren Schmelzen erhitzt, bei dieser Temperatur eine Zeitlang hält, gut von der Mutterlauge abnutscht, mit wenig Salpetersäure (10 % N_2O_5) ausspült. Die Verbindung wird auf Ton und dann über Schwefelsäure getrocknet.

Diese Verbindung bildet, wenn sie auf nassem Wege bereitet war, Kristalle, die unter dem Mikroskop monoklin aussehen, auf trockenem Wege bereitet bilden sich hexagonale Platten.

Aus der empirischen Formel sollte man erwarten, daß die Verbindung sich bei der Entwässerung der Schüppchen bildet. Es konnte jedoch genau nachgewiesen werden, daß bei der Entwässerung bei gewöhnlicher Temperatur sich das Salz nicht bildet.



IV.

Diese Verbindung haben verschiedene Forscher unter dem Namen „Magisterium Bismuthi Duflos". in den Händen gehabt. Becker erhielt es, indem er die Schüppchen mit der Mutterlauge auf 60° erwärmte oder Wismutnitrat mit heißem Wasser behandelte. Jansen wollte die Existenz von diesem Salz nicht annehmen. Ruge erhielt es, als er die Schüppchen eine halbe Stunde mit 50 Teilen Wasser auf 90° erhitzte und aus der Mutterlauge sich noch Kristalle ausschieden. Heintz erhielt es durch Behandeln der Verbindung III mit Wasser, und mit seinen genauen analytischen Methoden erkannte er die richtige empirische Zusammensetzung des Salzes.

Das Salz wird erhalten, indem man 1 Teil Wismutnitrat mit 24 Teilen Wasser mischt und in 120 Teilen Wasser löst. Nach einigen Tagen setzen sich die Kristalle ab. Kleinere Kristalle erhält man durch Erhitzen von 1 Teil Wismutnitrat mit 24 Teilen Wasser bei 75°, so lange, bis der Niederschlag kristallinisch geworden ist. Diese Verbindung bildet sich auch bei sehr langem Stehen (etwa ein Jahr) der mit einer Wasserschicht überdeckten Schüppchen.

1 Molekül Wasser scheint, wie aus der Formel ersichtlich ist, labil gebunden zu sein, jedoch werden zu kleiner analytischer Unterschiede konnte es nicht sicher festgestellt werden.

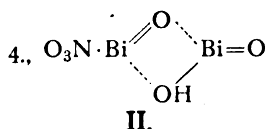
0.4016 g Sbst.: 0.3211 g Bi_2O_3. — 17.41 mg Sbst.: 0.627 ccm N (18°, 716 mm). — 0.2844 g Sbst.: 0.2278 g Bi_2O_3. — 19.38 mg Sbst.: 0.715 ccm N (17°, 715 mm).

Ber: Bi 71.12, N 4.00.
Gef.: Bi 71.71, 71.14, N 3.98, 4.08.

Bei langsamer Bildung in gewöhnlicher Temperatur bilden sich große rhombische, bei höherer Temperatur kleinere rechteckige Kristalle. Beim Trocknen über Schwefelsäure verliert das Salz weder H_2O noch Salpetersäure.

Durch Versetzen einer Aufschwemmung dieses Salzes mit überschüssiger $n/_{10}$ Natronlauge erhält man durch Zurücktitrieren (mit Phenolphthalein als Indicator) einen Laugenverbrauch entsprechend 2 Molekülen NaOH auf 1 Molekül der Verbindung IV.

Durch zweifaches Auskochen mit Wasser erhält man die Verbindung II.



II.

Dieses Salz ist das letzte Abbauprodukt bei der Einwirkung von Wasser auf Wismutnitrat bzw. auf die basischen Nitrate. Man kann es am besten erhalten, wenn man 1 Teil Wismutnitrat mit 24 Teilen Wasser auf einem Wasserbade digeriert, wobei jedesmal nach 2 Std. die Flüssigkeit abgegossen und durch dieselbe Menge frischen Wassers ersetzt wird.

Diese Verbindung bildet ein kristallinisches Pulver aus sechseckigen Parzellen. Das Salz ist, wie aus seiner Formel ersichtlich, gegen verdünnte Natronlauge beständig; die wässerige Aufschwemmung gibt mit einem Tropfen $n/_{10}$ Natronlauge eine deutliche Rotfärbung.

0.3189 g Sbst.: 0.2806 g Bi_2O_3. — 28.35 mg Sbst. : 0.658 ccm N (18°, 725 mm).

Ber.: Bi 79.01, N 2.64.
Gef.: Bi 78.93, N 2.59.

---

111. C. Mannich und G. Ball:

Über die Synthese von Piperidinderivaten aus Methylamin, Formaldehyd und Aceton.

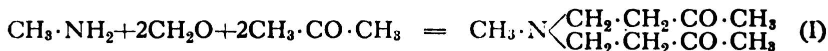
(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Frankfurt a. M.)

Eingegangen am 23. Oktober 1925.

In den letzten Jahren ist von C. Mannich und seinen Mitarbeitern der zwischen Amin- bzw. Ammoniumsalzen, Formaldehyd und Ketonen verlaufende Kondensationsvorgang an verschiedenen Beispielen untersucht worden[1]). Zu diesen Versuchen sind bisher vorzugsweise sekundäre Amine verwendet worden, weil hier nur ein Wasserstoffatom am Stickstoff steht, das mit Formaldehyd zu reagieren vermag. Immerhin sind auch verschiedentlich primäre Basen benutzt worden, wobei sich gezeigt hat, daß der Prozeß leicht einen komplizierten Verlauf nimmt, da hier am Stickstoff mehrere, durch Formaldehyd angreifbare Wasserstoffatome sitzen. So hat die Kondensation von Methylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Diäthylketon vier verschiedene Basen geliefert[2]). Auch die zwischen salzsaurem Methylamin, Formaldehyd und Aceton verlaufende Reaktion ist, wenn auch flüchtig, bereits untersucht worden[2]). Dabei

[1]) Ar. 255, 261 (1917); B. 53, 1874 (1920); B. 55, 356, 3510 (1922).
[2]) Ar. 255, 267 (1917).

ist eine Base der Bruttoformel $C_9H_{17}O_2N$ vom Schmp. 132° aufgefunden worden, der die Konstitution eines Methylaminodibutanons zugeschrieben worden ist, entsprechend ihrer Entstehung aus 1 Mol Methylamin, 2 Mol Formaldehyd und 2 Mol Aceton gemäß der Gleichung:

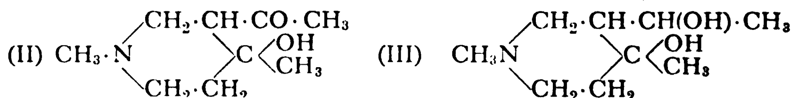


$$CH_3 \cdot NH_2 + 2CH_2O + 2CH_3 \cdot CO \cdot CH_3 = CH_3 \cdot N \begin{matrix} \diagup CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3 \\ \diagdown CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3 \end{matrix} \quad (I)$$

In der vorliegenden Arbeit ist dieser Kondensationsvorgang genauer studiert worden. Dabei hat sich ergeben, daß die Verhältnisse interessanter liegen als bisher angenommen. Es hat sich gezeigt, daß nicht nur eine Base der Formel $C_9H_{17}O_2N$ entsteht, sondern deren zwei. Beide Basen bilden sich stets in erheblicher Menge nebeneinander, wenn auch bald die eine, bald die andere überwiegt. Eine der beiden Basen (vom Schmp. 130°) ist offenbar identisch mit der von Mannich bereits beschriebenen, die andere (vom Schmp. 85°) ist neu aufgefunden worden. Die bei 130° schmelzende Substanz soll als „α-Form", die bei 85° schmelzende als „β-Form" bezeichnet werden.

Da die obenangeführte Formel (I) weder eine Struktur-, noch eine Stereoisomerie (für eine Keto-Enol-Isomerie ist keinerlei Grund vorhanden) voraussehen läßt, war zunächst an Dimorphie zu denken. Diese kommt aber nicht in Frage; die Umwandlung der einen Base in die andere gelingt nicht, vor allem bleibt aber die Verschiedenheit bei den Salzen, ebenso bei den Oximen, sowie den Jod- und Chlormethylaten bestehen.

Auf die richtige Spur führte die Untersuchung der Funktion der beiden in den isomeren Basen enthaltenen Sauerstoffatome. Zunächst zeigte sich, daß mit Hydroxylamin — auch bei Anwendung eines Überschusses — nur Monoxime entstehen, was auf das Vorhandensein nur einer Ketogruppe hinweist. Ferner gelang es, durch Acylierung unter schonenden Bedingungen Benzoesäureester zu erhalten. Sie entstehen leicht in Form ihrer salzsauren Salze, wenn man die Basen in Chloroformlösung einige Zeit mit Benzoylchlorid bei Zimmertemperatur stehen läßt. Aus der leichten Bildung dieser Ester ist zu schließen, daß das zweite Sauerstoffatom in Form einer Hydroxylgruppe vorhanden ist. Die bisherige Formel kann daher nicht richtig sein. Zu einer befriedigenden Erklärung gelangt man, wenn man annimmt, daß die Diketobase (I), die wohl zweifellos das primäre Reaktionsprodukt ist, durch eine innere Kondensation unter Ringschluß in zwei stereoisomere Ketoalkoholbasen von der Struktur II übergegangen ist. Es wäre dies ein Kondensationsvorgang, welcher der bei den Aldehyden bekannten



Aldolkondensation an die Seite zu stellen ist. Der Ringschluß dürfte unter dem Einfluß der sauren Reaktion, die beim Zusammenbringen

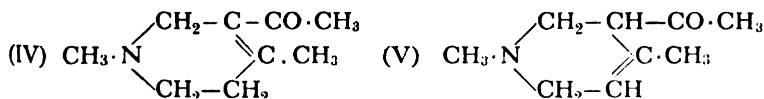
von Methylaminsalz und Formaldehyd auftritt, vor sich gehen. Die neue cyclische Formel erklärt auch, warum zwei stereoisomere Basen nebeneinander auftreten. Beim Ringschluß aus der Diketobase (I) zur Ketoalkoholbase (II) entstehen zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, so daß vier optisch aktive Formen sich bilden, die paarweise zu zwei Racematen zusammentreten. Man wird nicht fehlgehen, wenn man die beiden erhaltenen Basen als die zwei möglichen Racemformen anspricht. Es ergibt sich also die nicht uninteressante Tatsache, daß aus so einfachen Bausteinen wie Methylamin, Formaldehyd und Aceton bei niederer Temperatur und schwach saurer Reaktion, d. h. unter biologisch möglichen Bedingungen, hier Piperidinabkömmlinge entstehen. Der Gedanke läßt sich nicht von der Hand weisen, daß hier einer der Wege aufgedeckt ist, der zum Aufbau der natürlichen, den Piperidinring enthaltenden Basen führt.

Oxydationsversuche haben einen weiteren Einblick in die Struktur der beiden Basen nicht erbracht. Salpetersäure greift zu energisch an; Kaliumpermanganat liefert Essigsäure und Ammoniak; Hypobromit bewirkt Bildung von Bromoform, und zwar entsteht nur ein Molekül Bromoform, im Einklang mit der aufgestellten Strukturformel, in der das System —CO . CH_3 nur einmal enthalten ist.

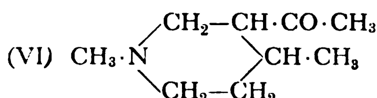
Die Reduktion der beiden Basen führte nicht zu einheitlichen Produkten. Aus der α-Base konnte ein, aus der β-Base konnten zwei kristallinische Reduktionsprodukte erhalten werden. Alle drei Substanzen sind Isomere, für alle drei dürfte die Strukturformel (III) gelten. Die Unterschiede sind auf die sterische Anordnung an den drei asymmetrischen Kohlenstoffatomen zurückzuführen.

Versuche, die Jodmethylate der beiden Basen mit Kalilauge (nach Hofmann) abzubauen, gaben nur harzartige Produkte. Beim Kochen der Jodmethylate mit Wasser zerfallen beide langsam in Methylvinylketon und jodwasserstoffsaures Dimethylamin. Ferner liefert das Jodmethylat der β-Form beim Kochen mit dünner Sodalösung neben Methylvinylketon 1-Dimethylamino-butanon-(3). Das Auftreten dieser Spaltprodukte läßt sich am einfachsten erklären, wenn man annimmt, daß zunächst Ringöffnung zu dem Jodmethylat einer Diketobase (I) stattfindet; der Zerfall dieses Jodmethylates unter Bildung von Methylvinylketon ist dann ohne weiteres verständlich.

Ferner ist die Einwirkung wasserentziehender Mittel — Chlorwasserstoff in alkoholischer Lösung — auf die beiden Ketoalkoholbasen studiert worden. Es hat sich dabei ergeben, daß jeweils eine ungesättigte Ketobase entsteht, und zwar liefern beide Formen die gleiche ungesättigte Base (IV oder V). Die völlige Identität der



aus den beiden stereoisomeren Ausgangsbasen erhaltenen flüssigen Tetrahydropyridinkörper ist durch sorgfältigen Vergleich der Platindoppelsalze und der Jodmethylate sichergestellt worden. Die Entstehung der gleichen Substanz aus den beiden verschiedenen Ketoalkoholbasen (II) steht in voller Übereinstimmung mit der Theorie: bei der Wasserabspaltung verschwindet zum mindesten die Asymmetrie eines der die Stereoisomerie bedingenden beiden Kohlenstoffatome. Die ungesättigte Ketobase ist schwach gelb gefärbt, wohl wegen des chromophoren Charakters des Systems — CO . C = C —, das darin enthalten ist. Die Ketonnatur läßt sich durch Darstellung eines Oxims, die doppelte Bindung durch Hydrierung mit Palladium und Wasserstoff nachweisen. Die recht langsam verlaufende Hydrierung — bekanntlich lassen sich manche Dihydride des Pyrrols und Tetrahydride des Pyridins nur schwierig reduzieren —, führt quantitativ zu einer gesättigten, farblosen, flüssigen Ketobase der Struktur VI. Das



Auftreten von stereoisomeren Formen, das möglich wäre, wurde nicht beobachtet.

Beschreibung der Versuche.

Kondensation von Aceton, Formaldehyd und Methylaminhydrochlorid.

290 g (5 Mol) Aceton, 240 g (2.4 Mol) 30%ige Formaldehydlösung und 67.5 g (1 Mol) Methylaminhydrochlorid wurden unter Rückfluß 8 Stunden lang im schwachen Sieden erhalten. Der Formaldehyd war dann größtenteils verschwunden. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Acetons versetzte man das Reaktionsgemisch unter guter Kühlung mit 110 ccm 50%iger Kalilauge und schüttelte die freien Basen dreimal mit je 100 ccm Chloroform aus. Ließ man das Lösungsmittel verdunsten, so wurde ein brauner Sirup erhalten, aus dem durch fraktionierte Kristallisation zwei Basen gewonnen werden konnten.

Die ersten Kristalle, die sich — vom Beginn der Kristallisation an gerechnet — innerhalb einer Stunde ausgeschieden hatten, wurden scharf abgesaugt und mit Äther, in dem sie schwer löslich sind, nachgewaschen. Sie ließen sich aus Aceton umkristallisieren und schmolzen bei 130°. Ausbeute 35—50 g α-Form.

Aus der Mutterlauge erhielt man über Nacht abermals eine reichliche Kristallisation (30—45 g). Sie wurde abgenutscht und mit 200 ccm siedendem Äther behandelt. Dabei ging der größte Teil in Lösung, ein kleiner Rückstand zeigte sich identisch mit der oben erwähnten Base. Aus der ätherischen Lösung kristallisierte die zweite Base vom Schmp. 85°. (β-Form.)

Aus der braunen, dickflüssigen Mutterlauge konnten kristallinische Produkte nicht mehr gewonnen werden. Sie wurde daher der Destillation im Vakuum unterworfen. Bei 20 mm ging zwischen 80 und 90° ein dickes, gelbes Öl über, das alsbald zu einem Kristallbrei

erstarrte. Die Kristalle ließen sich aus Äther umkristallisieren, und schmolzen bei 85°. Ausbeute 15—25 g. Im Destillierkolben blieb ein harziger Rückstand (25 g). Die Gesamtausbeute an kristallisierten Basen betrug stets etwa 100 g, doch wurde bald die eine, bald die andere reichlicher erhalten. Immer entstehen aber beide Basen in wesentlicher Menge nebeneinander. Es empfiehlt sich, das Kondensationsprodukt möglichst rasch aufzuarbeiten, da sonst die Menge der destillierbaren Anteile bedeutend verringert wird.

α-Form des 1,4-Dimethyl-3-aceto-4-oxypiperidins (II).

Die Base (Schmp. 130°) bildet luft- und lichtbeständige Prismen von stark alkalischem Charakter. Sie löst sich leicht in Alkohol, etwas schwerer in Aceton, Chloroform, Essigester und Wasser, sehr schwer in Äther. Erhitzt man die Base mit starker Kalilauge, so tritt weitgehende Zersetzung ein, wobei Methylamin abgespalten wird und harzartige Produkte entstehen.

0.1073 g Sbst.: 0.2475 g CO_2, 0.0963 g H_2O. — 0.1070 g Sbst.: 7.6 ccm N (19°, 758 mm).

$C_9H_{17}O_2N$. Ber.: C 63.11, H 10.01, N 8.18.
Gef.: C 62.9, H 10.0, N 8.1.

Das salzsaure Salz kristallisiert aus absolutem Alkohol mit dem Schmp. 173°. Es ist sehr leicht löslich in Wasser, leicht in Alkohol, unlöslich in Aceton.

0.1287 g Sbst.: 0.2449 g CO_2, 0.1033 g H_2O. — 0.1056 g Sbst.: 0.0726 g AgCl.

$C_9H_{18}O_2NCl$. Ber.: C 52.03, H 8.74, Cl 17.08.
Gef.: C 51.9, H 8.9, Cl 17.0.

O x i m. Gibt man zu einer Lösung von 1.72 g Base in möglichst wenig Wasser eine konzentrierte wässerige Lösung von 2 g Hydroxylaminhydrochlorid, so scheidet sich nach 24 Stunden das salzsaure Salz eines Monoxims ab. Es enthält ein Mol Kristallwasser, kann aus Wasser umkristallisiert werden und schmilzt unter Zersetzung bei 141°. Wasserfrei hat es den Schmp. 205°. Es bildet schöne Rhomben und ist löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aceton.

0.4772 g Sbst. verloren im Vakuum über P_2O_5 bei 100° 0.0350 g. — 0.1235 g Sbst.: 0.2041 g CO_2, 0.0998 g H_2O. — 0.1342 g Sbst: 13.2 ccm N (19°, 760 mm). — 0.1997 g Sbst.: 0.1204 g AgCl.

$C_9H_{19}O_2N_2Cl \cdot H_2O$. Ber.: H_2O 7.48, C 44.89, H 8.80, N 11.64, Cl 14.73.
Gef.: H_2O 7.3, C 45.0, H 9.0, N 11.5, Cl 14.9.

Kaliumcarbonat fällt aus der Lösung des Salzes das freie Oxim zunächst ölig aus, das jedoch bei einigem Reiben fest wird. Es bildet (aus Alkohol) Blättchen vom Schmp. 149°.

0.1204 g Sbst.: 16.0 ccm N (21°, 757 mm).

$C_9H_{18}O_2N_2$. Ber.: N 15.05.
Gef.: N 15.0.

J o d m e t h y l a t. Es scheidet sich quantitativ ab, wenn man zu einer Lösung von 1.7 g Base in möglichst wenig Alkohol 1.7 g Jodmethyl unter Kühlung zutropfen läßt und das Gemisch über Nacht stehen läßt. Aus Alkohol kristallisiert es in schönen Nadeln vom

Schmp. 217° (unter Zersetzung). Es ist löslich in Wasser, unlöslich in Aceton.

0.1114 g Sbst.: 0.0830 g AgJ.
$C_{10}H_{20}O_2NJ$. Ber.: J 40.53.
Gef.: J 40.3.

Chlormethylat. Es ist aus dem Jodmethylat durch Umsetzung mit Chlorsilber leicht zu erhalten. Aus Alkohol kristallisiert es in Nadeln vom Schmp. 179°.

Benzoesäureester. Man mischt 0.85 g Alkoholbase, 10 ccm Chloroform und 1 g Benzoylchlorid und läßt die Lösung verschlossen über Nacht stehen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum zieht man den Rückstand zur Entfernung des überschüssigen Benzoylchlorids mehrmals mit Äther aus und erhält eine harzige Masse, die bald pulvrig zerfällt. Ausbeute 1.5 g. Die Substanz ist das salzsaure Salz des Benzoesäureesters. Es ist schwer löslich in Aceton, leicht löslich in Alkohol und Wasser. Aus Alkohol kristallisiert es in Blättchen, die bei 176° schmelzen. Der Körper ist ein starkes Anaestheticum.

0.1247 g Sbst.: 0.0564 g AgCl. — 0.1216 g Sbst.: 0.2739 g CO_2, 0.0789 g H_2O.
$C_{16}H_{22}O_3NCl$. Ber.: C 61.62, H 7.12, Cl 11.38.
Gef.: C 61.4, H 7.3, Cl 11.2.

Einwirkung von alkoholischer Salzsäure.

1,4-Dimethyl-3-acetotetrahydropyridin (IV oder V).

Eine Lösung von 10 g Base in 100 ccm absolutem Alkohol wird mit Salzsäuregas gesättigt. Nach zehntägigem Stehen destilliert man den Alkohol ab und erhält einen Sirup, der unter Kühlung mit 15 ccm 50%iger Kalilauge versetzt wird. Die alkalische Lösung äthert man mehrmals aus und destilliert den ätherischen Auszug im Vakuum. Bei 108° und 15 mm gehen 6.5 g einer leichtflüssigen, hellgelb gefärbten Base über, die bei längerem Stehen dunkelbraun wird.

Platindoppelsalz. Die mit Salzsäure neutralisierte Base gibt mit Platinchlorid ein in orangeroten Prismen kristallisierendes Platinsalz, das aus salzsäurehaltigem Wasser umkristallisiert werden kann und unter Zersetzung bei 155° schmilzt.

0.1168 g Sbst.: 0.0319 g Pt.
$C_{18}H_{32}N_2O_2PtCl_6$. Ber.: Pt 27.25.
Gef.: Pt 27.3.

Jodmethylat. Löst man 1 g Base in 5 ccm Alkohol und setzt 1 g Jodmethyl zu, so fällt schon nach kurzer Zeit das Jodmethylat aus. Es kristallisiert aus 90%igem Alkohol in schönen Prismen vom Schmp. 173°. Es ist löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aceton.

0.1347 g Sbst.: 0.1078 g AgJ.
$C_{10}H_{18}ONJ$. Ber.: J 43.01. Gef.: J 43.3.

Reduktion. 1,4-Dimethyl-3-(α-oxäthyl)-4-oxy-piperidin, α-Form, (III).

Bei Hydrierungsversuchen mit Palladium und Wasserstoff fand keine Aufnahme von Wasserstoff statt. Ebenso ließ aktiviertes

Aluminium in feuchtem Äther die Ketoalkoholbase (II) unverändert. Mit Natriumamalgam dagegen wurde ein Erfolg erzielt.

In eine Lösung von 10 g Base (II, α-Form) in 100 ccm Wasser trägt man allmählich 300 g 5%iges Natriumamalgam ein und hält während des Reduktionsprozesses durch Zugabe von Eisessig sauer. Die vom Quecksilber abgetrennte Flüssigkeit engt man bis zur beginnenden Kristallisation des Natriumacetats ein und macht sie dann mit konz. Kalilauge stark alkalisch. Die ausgeätherten Basen bleiben nach dem Verdunsten des Äthers als Sirup zurück, der nach mehrtägigem Stehen im Vakuum halbfest und krümelig wird. Ausbeute 9 g. Beim Behandeln mit 50 ccm trocknem kalten Äther bleiben 2.4 g als amorphes Pulver zurück, der Rest geht in Lösung. Das ungelöste Reduktionsprodukt (2.4 g) löst man in 100 ccm siedendem Äther und läßt langsam auskristallisieren. Die zum Teil noch schmierigen Kristalle werden nach einer zweiten Kristallisation aus Aceton rein erhalten. Schmp. 114°. Die Molekulargewichtsbestimmung spricht für eine monomolekulare Substanz, so daß ein pinakonartiges Reduktionsprodukt nicht in Frage kommt.

0.1281 g Sbst.: 0.2936 g CO_2, 0.1293 g H_2O. — 0.1253 g Sbst.: 9.4 ccm N (26°, 745 mm).

$C_9H_{19}O_2N$. Ber.: C 62.38, H 11.06, N 8.09.
Gef.: C 62.5, H 11.2, N 8.1.

Mikromolekulargewichtsbestimmung (nach Rast) in Campher vom Schmp. 167°.

0.0067 g Sbst., 0.0858 g Campher, Depression 17°.
Mol.-Gew. Ber.: 180. Gef. 197.

Der in Äther lösliche Hauptanteil des Reduktionsproduktes blieb als dicker Sirup zurück und kristallisierte trotz monatelangem Stehen nicht weiter.

Versuche zum Abbau des Jodmethylates der Base (II, α-Form).

I. Mit Kalilauge (nach Hofmann). 15 g Jodmethylat wurden mit 30 ccm 50%iger Kalilauge eine halbe Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt, wobei sich bald in reichlicher Menge ein braunes Öl abschied. Eine weitere Aufarbeitung ließ sich nicht ermöglichen, da das Öl außerordentlich leicht verharzte.

II. Mit Wasserdampf. Eine Lösung von 5 g Jodmethylat in 100 ccm Wasser wurde unter Durchleiten eines schwachen Dampfstromes der Destillation unterworfen. Man konnte sofort einen äußerst stechenden Geruch (Methylvinylketon) wahrnehmen, der erst nach einstündiger Destillation nachzulassen schien. Das Destillat versetzte man mit einer Lösung von 4 g Phenylhydrazin in 3 ccm Eisessig. Es schied sich sofort ein öliges Produkt ab, welches nach mehrtägigem Stehen kristallinisch wurde. Es ließ sich aus Äther umkristallisieren. Schmp. 76°. Ausbeute 1 g.

0.1234 g Sbst.: 18.8 ccm N (21°, 755 mm). — 0.1210 g Sbst.: 0.3325 g CO_2, 0.0830 g H_2O.

$C_{10}H_{12}N_2$. Ber.: C 74.95, H 7.56, N 17.49.
Gef.: C 74.9, H 7.7, N 17.6.

Die Analysenzahlen stimmen auf das Phenylhydrazon des Methylvinylketons, vielleicht ist die Substanz aber bereits das aus diesem unter Ringschluß entstehende Pyrazolinderivat.

Der Destillationsrückstand (trocken 3 g) erwies sich größtenteils als noch unverändertes Jodmethylat. Durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol konnte daneben jodwasserstoffsaures Dimethylamin aufgefunden werden. Schmp. des Pikrats 155°.

β-Form des 1,4-Dimethyl-3-aceto-4-oxypiperidins (II).

Die Base (Schmp. 85°) kristallisiert aus Äther in schönen Rhomben. Beim Erhitzen mit starker Kalilauge wird sie weitgehend zersetzt, wobei Methylamin abgespalten wird und harzartige Produkte entstehen. Die Base ist leicht löslich in Alkohol und Chloroform, etwas schwerer in Aceton, Essigester und Wasser. Die Löslichkeit ist im allgemeinen größer als die der isomeren α-Form, von der sie sich vor allem durch die Löslichkeit in Äther unterscheidet.

0.1257 g Sbst.: 0.2906 g CO_2, 0.1148 g H_2O. — 0.1246 g Sbst.: 8.9 ccm N (18°, 756 mm).

$C_9H_{17}O_2N$. Ber.: C 63.11, H 10.01, N 8.18.
Gef.: C 63.1, H 10.2, N 8.2.

Das salzsaure Salz kristallisiert aus absolutem Alkohol in Prismen vom Schmp. 92°. Es enthält 1 Mol Kristallwasser, das erst nach langem Trocknen im Vakuum bei 100° über Phosphorpentoxyd entfernt werden konnte. Schmelzpunkt wasserfrei 149°. Das Salz löst sich sehr leicht in Wasser, leicht in Alkohol.

0.1417 g Sbst.: 0.0896 g AgCl. — 0.1283 g Sbst.: 0.2253 g CO_2, 0.1053 g H_2O.

$C_9H_{18}O_2NCl \cdot H_2O$. Ber.: C 47.88, H 8.93, Cl 15.71.
Gef.: C 47.9, H 9.2, Cl 15.6.

0.4410 g Sbst. verloren beim Trocknen 0.0356 g H_2O.
Ber.: H_2O 8.07.
Gef.: H_2O 8.0.

Oxim. Man löst 1.7 g Base in 3 ccm Wasser und gibt eine gesättigte Lösung von 2 g salzsaurem Hydroxylamin hinzu. Nach 12stündigem Stehen fällt man das Oxim mit Kaliumcarbonat aus und erhält es durch Reiben kristallinisch. Ausbeute 1.6 g. Es kristallisiert aus Alkohol unter Zusatz von Äther in Stäbchen vom Schmp. 182°, löst sich leicht in Wasser und Alkohol, etwas schwerer in Aceton.

0.1228 g Sbst.: 16.4 ccm N (21°, 756 mm).

$C_9H_{18}O_2N_2$. Ber.: N 15.05.
Gef.: N 15.1.

Jodmethylat. Aus 1.7 g Base und 1.5 g Jodmethyl in 20 ccm 90%igem Alkohol beim Stehen über Nacht in fast quantitativer Ausbeute. Rhomben vom Schmp. 205° (unter Zersetzung).

0.1900 g Sbst.: 0.1414 g AgJ.

$C_{10}H_{20}O_2NJ$. Ber.: J 40.53.
Gef.: J 40.2.

Chlormethylat. Es ist aus dem Jodmethylat durch Umsetzen mit Silberchlorid leicht zu erhalten. Rhomben vom Schmp. 68° (aus Alkohol).

Benzoesäureester. Eine Lösung von 0.85 g Base in 3 ccm Chloroform wird tropfenweise mit 1 g Benzoylchlorid — gelöst in 2 ccm Chloroform — versetzt und bleibt verschlossen über Nacht stehen. Man entfernt das Chloroform im Vakuum und extrahiert den Rückstand zur Entfernung überschüssigen Benzoylchlorids öfter mit Äther. Die zurückbleibende klebrige Masse wird beim Versetzen mit einigen Tropfen Wasser kristallinisch. Ausbeute 1.5 g. Der Körper ist das salzsaure Salz des Benzoesäureesters. Es läßt sich durch Lösen in Aceton und Zugeben von Äther bis zur Trübung gut umkristallisieren. Die bei 100° getrocknete Substanz hat den Schmp. 140°. Sie nimmt an der Luft sofort an Gewicht zu, ohne jedoch zu zerfließen. Das Salz ist löslich in Wasser, Alkohol, Aceton und Essigester. Es hat nur schwach anästhesierende Eigenschaften. Zur Analyse wurde bei 100° im Vakuum getrocknet.

0.1224 g Sbst.: 0.2760 g CO_2, 0.0808 g H_2O. — 0.1150 g Sbst.: 0.0524 g AgCl.

$C_{16}H_{22}O_3NCl$. Ber.: C 61.62, H 7.12, Cl 11.38.
Gef.: C 61.5, H 7.4, Cl 11.2.

Einwirkung von alkoholischer Salzsäure. Nach der gleichen Arbeitsweise, wie bei der α-Form angegeben, erhält man in quantitativer Ausbeute ein 1,4-Dimethyl-3-acetotetrahydropyridin, das mit dem aus der α-Form erhaltenen identisch ist (IV oder V).

Reduktion. 1,4-Dimethyl-3(α-oxyäthyl-)4-oxy-piperidin, β- und γ-Form (III).

Bei Reduktionsversuchen mit Palladium und Wasserstoff sowie mit aktiviertem Aluminium in Äther blieb die Ketoalkoholbase (II, β-Form) unverändert. Mit Natriumamalgam dagegen konnten zwei Reduktionsprodukte erhalten werden.

10 g Base werden in 100 ccm Wasser gelöst und mit 11.4 g Natrium in Form von 5%igem Amalgam allmählich versetzt, wobei die Lösung durch Zugabe von Eisessig stets sauer gehalten wird. Die vom Quecksilber getrennte Flüssigkeit dampft man bis zur beginnenden Kristallisation des Natriumacetats ein, und macht sie unter Kühlung mit konz. Kalilauge alkalisch. Die freien Basen lassen sich mit Chloroform ausschütteln und bleiben nach dem Verdunsten des Lösungsmittels als Sirup zurück, der nach mehrtägigem Stehen im Vakuum zu einem Kristallbrei erstarrt. Ausbeute 8.5 g. Aus diesem Kristallbrei konnten mit trockenem Äther zwei stereoisomere Reduktionsprodukte herausgearbeitet werden, eine Base vom Schmp. 140° — β-Form —, die in Äther sehr schwer löslich ist, und eine Base vom Schmp. 80—83° — γ-Form —, die sich in Äther leicht löst.

β-Form. Beim Anreiben mit 50 ccm kaltem Äther bleiben 3.5 g eines kristallinischen Produktes zurück. Dieser unlösliche Teil

kristallisiert aus Essigester in Tafeln vom Schmp. 140°, beginnt aber schon bei 133° zu sintern. Ein weiteres Umkristallisieren aus Aceton gibt den Schmelzpunkt nicht schärfer. Der Körper hat stark basische Eigenschaften und ist leicht löslich in Wasser, Äthylalkohol, Methylalkohol, schwerer in Aceton.

0.1332 g Sbst.: 0.3042 g CO_2, 0.1337 g H_2O.
$C_9H_{19}O_2N$. Ber.: C 62.38, H 11.06.
Gef.: C 62.3, H 11.2.

Das Jodmethylat erhält man, wenn man zu einer Lösung von 1 g Substanz in 2 ccm Methylalkohol unter Kühlung 1 g Jodmethyl zutropfen läßt. Ausbeute quantitativ. Es kristallisiert aus absolutem Alkohol in derben Kristallen vom Schmp. 173°.

0.1356 g Sbst.: 0.1012 g AgJ.
$C_{10}H_{22}O_2NJ$. Ber.: J 40.28,
Gef.: J 40.3.

γ-Form. Die ätherische Lösung, welche man beim Ausziehen des Reduktionsproduktes mit kaltem Äther erhält, läßt eine schmierige Masse zurück. Sie wird auf Ton gepreßt und zerfällt nach längerem Stehen im Vakuum zu Pulver. Ausbeute 4 g. Der Körper kann aus Aceton umkristallisiert werden und schmilzt trotz mehrmaliger Kristallisation unscharf zwischen 80—83°.

0.1373 g Sbst.: 0.3138 g CO_2, 0.1378 g H_2O.
$C_9H_{19}O_2N$. Ber.: C 62.38, H 11.06.
Gef.: C 62.3, H 11.2.

Das Jodmethylat fällt sofort aus, wenn man eine Lösung von 0.4 g Substanz in 1 ccm Methylalkohol tropfenweise mit 0.5 g Jodmethyl versetzt. Es läßt sich aus 60%igem Alkohol umkristallisieren und hat den Schmp. 240°.

0.1332 g Sbst.: 0.0986 g AgJ.
$C_{10}H_{22}O_2NJ$. Ber.: J 40.28.
Gef.: J 40.0.

Versuche zum Abbau des Jodmethylats der Base (II, β-Form).

I. Mit Wasserdampf. Wurde eine Lösung von 5 g Jodmethylat in 100 ccm Wasser unter Durchleiten eines schwachen Dampfstromes der Destillation unterworfen, so war selbst nach 3 Std. der sofort bei Beginn der Destillation auftretende stechende Geruch (Methylvinylketon) noch nicht verschwunden. Das Destillat wurde mit einer Lösung von 4 g Phenylhydrazin in 3 ccm Eisessig versetzt. Es schied sich sofort ein Öl aus, das nach einigen Tagen kristallisierte. Die Substanz ließ sich aus Äther umkristallisieren, wonach sie den Schmp. 76° zeigte. Ausbeute 1.5 g. Der Körper war identisch mit dem Phenylhydrazinderivat, das beim Abbau des Jodmethylates der stereoisomeren α-Form erhalten worden war. — Im Destillationsrückstand (trocken 2.3 g) befand sich noch unverändertes Jodmethylat, daneben jodwasserstoffsaures Dimethylamin.

II. Mit Sodalösung. Eine Lösung von 5 g Jodmethylat in 100 ccm Wasser wurde nach Zusatz von 5 ccm 2/n-Natriumcarbo-

natlösung der Destillation mit Wasserdampf unterworfen. Dabei verschwand alsbald die alkalische Reaktion. Durch weitere Zugabe von Sodalösung wurde stets alkalisch gehalten. Im Destillat fand sich außer basischen Betandteilen wieder Methylvinylketon. Zur Neutralisation des Destillats wurden 13 ccm *n*-Salzsäure benötigt. Nach dem Eindampfen blieb ein sehr hygroskopisches Salz zurück, das mit Pikrinsäure ein Pikrat von Schmp. 108° gab. Es erwies sich als identisch mit dem Pikrat des 1-Dimethylaminobutanon-(3). Der Destillationsrückstand — trocken 3 g — war fast reines Natriumjodid.

Einwirkung von alkoholischer Salzsäure auf das Gemisch der α- und β-Form des 1,4-Dimethylamino-3-aceto-4-oxypiperidins (II).

Wie oben gezeigt wurde, konnten bei der Einwirkung von alkoholischer Salzsäure sowohl auf die α-Form als auch auf die β-Form des 1,4-Dimethylamino-3-aceto-4-oxypiperidins identische Basen erhalten werden. Es wurde daher der Versuch unternommen, die Basen der wasserentziehenden Einwirkung der alkoholischen Salzsäure zu unterwerfen, ohne sie vorher zu trennen. Man erhielt dabei nach der bereits mitgeteilten Arbeitsweise das oben schon beschriebene 1,4-Dimethyl-3-acetotetrahydropyridin (IV oder V). Neutralisiert man diese Base mit Salzsäure, so hinterbleibt beim Eintrocknen ein Sirup. Wird dieser in völlig trocknem Zustande mit Aceton angerieben, so zerfällt er pulvrig. Das salzsaure Salz kann aus Aceton umkristallisiert werden und hat den Schmp. 118°.

Oxim. 1 g Base wird in 2 ccm Wasser gelöst und mit einer gesättigten Lösung von 0.6 g salzsaurem Hydroxylamin versetzt. Nach zweitägigem Stehen gibt man zu dem entstandenen Sirup eine gesättigte Kaliumcarbonatlösung, wobei ein öliges Produkt ausfällt, das beim Reiben fest wird. Es wird mit Eiswasser gewaschen und aus einer Mischung von Äther und Petroläther umkristallisiert. Schmp. 120°.

0.1224 g Sbst.: 18 ccm N (20°, 750 mm).
$C_9H_{16}ON_2$. Ber.: N 16.66.
Gef.: N 16.9.

1,4-Dimethyl-3-acetopiperidin (VI).

10 g 1,4-Dimethyl-3-acetotetrahydropyridin (V oder VI) werden mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und mit palladinierter Tierkohle und Wasserstoff hydriert. Im Laufe von einigen Tagen nimmt die Lösung 1430 ccm Wasserstoff auf, weitere Aufnahme findet trotz neuer Zugabe von Palladium nicht statt. Man filtriert von der Kohle ab und dampft die Flüssigkeit ein. Es bleibt ein Sirup zurück, der bei längerem Reiben zu einer bröckeligen Masse erhärtet. Das Salz läßt sich aus trocknem Aceton umkristallisieren und besitzt den Schmp. 161°. Es ist hygroskopisch und löst sich in Alkohol leicht.

0.1172 g Sbst.: 0.2430 g CO_2, 0.1003 g H_2O. — 0.1259 g Sbst.: 0.0948 g AgCl.

$C_9H_{18}ONCl$. Ber.: C 56.37, H 9.47, Cl 18.50.
Gef.: C 56.5, H 9.6, Cl 18.6.

Die freie Base läßt sich durch konz. Kaliumcarbonatlösung abscheiden. Bei der Destillation geht sie bei 91° und 15 mm als leichtflüssiges, farbloses Öl über.

Oxim. Man läßt eine Lösung von 1,3 g salzsaurem Salz, 0.7 g salzsaurem Hydroxylamin und 0.9 g Kaliumcarbonat in 5 ccm Wasser 12 Stunden stehen. Das Oxim wird dann mit einer konz. Kaliumcarbonatlösung ölig ausgefällt, bei längerem Reiben erhält man es fest. Es läßt sich aus Aceton umkristallisieren und schmilzt bei 127°.

0.1067 g Sbst.: 15.1 ccm N (19°, 764 mm).

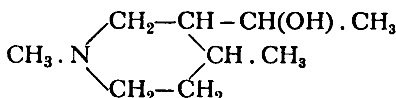
$C_9H_{18}ON_2$. Ber.: N 16.46.
Gef.: N 16.6.

Jodmethylat. Es entsteht leicht in methylalkoholischer Lösung und kristallisiert aus Alkohol mit dem Schmp. 217°.

0.1310 g Sbst.: 0.1036 g AgJ.

$C_{10}H_{20}ONJ$. Ber.: J 42.71.
Gef.: J 42.8.

1,4-Dimethyl-3-(α-oxyäthyl)-piperidin.



Man gibt zu einer Lösung von 3 g salzsaurem 1,4-Dimethyl-3-acetopiperidin in 20 ccm Wasser allmählich 75 g 5%iges Natriumamalgam und hält während des Reduktionsprozesses durch Zugabe von Eisessig sauer. Die bis zur beginnenden Kristallisation des Natriumacetats eingeengte Flüssigkeit wird mit 50%iger Kalilauge stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Äther läßt einen Sirup zurück, der beim Stehen im Vakuum teilweise kristallisiert. Man trennt durch längeres Abtropfenlassen die flüssigen Bestandteile von den Kristallen und trocknet letztere auf Ton. Die Ausbeute läßt sehr zu wünschen übrig, sie betrug nur 0.4 g. Die Hauptmenge der Reduktionsprodukte blieb flüssig und kristallisierte auch bei längerem Stehen nicht weiter. Wahrscheinlich entstehen bei der Reduktion (wegen der Bildung eines neuen asymmetrischen Kohlenstoffatoms) zwei stereoisomere Alkoholbasen nebeneinander. Die erhaltenen Kristalle lassen sich aus Petroläther umkristallisieren und zeigen den Schmp. 87°.

0.1204 g Sbst.: 0.3028 g CO_2, 0.1304 g H_2O.

$C_9H_{19}ON$. Ber.: C 68.72, H 12.18.
Gef.: C 68.6, H 12.1.

Benzoesäureester. Eine Lösung von 0.15 g Alkoholbase in 5 ccm Chloroform wurde mit 0.2 g Benzoylchlorid versetzt und

blieb dann verschlossen über Nacht stehen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels in Vakuum blieb ein Sirup zurück, der mit Äther alsbald kristallinisch zerfiel. Ausbeute 0.22 g. Der Körper stellt das salzsaure Salz des Benzoesäureesters dar und läßt sich aus Aceton umkristallisieren. Schmp. 194° unster Zersetzung. Die Substanz hat stark anästhesierende Wirkung.

4.690 mg Sbst.: 0.204 ccm N (23°, 762 mm).

$C_{16}H_{24}O_2NCl$. Ber.: N 4.71.

Gef.: N 5.0.

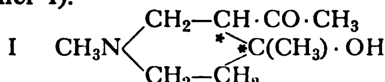
---

112. C. Mannich und Leonhard Stein: Über die beiden diastereomeren 1,4-Dimethyl-4-oxy-piperidin-3-carbonsäuren.

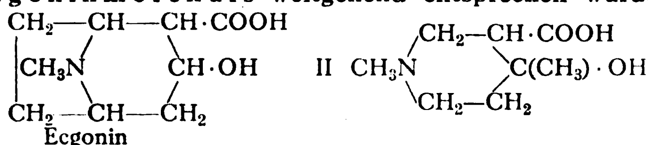
(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Frankfurt a. M.)

Eingegangen am 23. Oktober 1925.

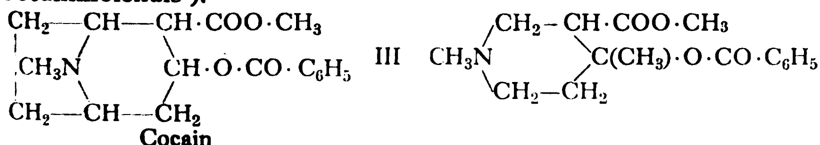
In der vorstehenden Abhandlung ist gezeigt worden, daß die beiden durch Kondensation von Methylamin, Formaldehyd und Aceton entstehenden Basen zwei diastereomere Formen (α- und β-Form) des 1,4-Dimethyl-3-aceto-4-oxypiperidins sind (Formel I).



Ein Blick auf die Formel zeigt, daß durch Oxydation der in 3-Stellung befindlichen Acetylgruppe zu einer Carboxylgruppe Aminooxysäuren entstehen sollten (Formel II), die der einen Hälfte des Ekgoninmoleküls weitgehend entsprechen würden.



Durch Veresterung mit Methyl und Benzoyl würden aus diesen Aminooxysäuren Verbindungen (Formel III) entstehen, welche eine ganz ähnliche Struktur besitzen würden, wie die eine Hälfte des Cocainmoleküls[1]).



---

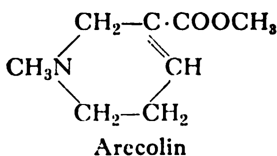
[1]) Außer dem natürlichen *l*-Cocain sind 5 stereoisomere Cocaine möglich (3 optisch aktive und 2 Racemformen) und — hauptsächlich durch die Arbeiten Willstätters — auch bekannt. Von diesen wird das *d*-Pseudococain seit einiger Zeit praktisch verwendet (Psicain).

Im Hinblick auf diese nicht uninteressanten Verhältnisse haben wir es unternommen, die beiden 1,4-Dimethyl-3-aceto-4-oxypiperidine (Formel I) in der angedeuteten Weise umzuwandeln, wobei schließlich entsprechend den hier entwickelten theoretischen Verhältnissen zwei diastereomere „Halbcocaine" gewonnen wurden, welche sich beide als kräftige Anaesthetica erwiesen. Beide „Halbcocaine" sind Racemformen; welches von ihnen in der sterischen Anordnung dem *d,l*-Cocain und welches dem *d,l*-*ψ*-Cocain entspricht, ist nicht zu entscheiden; sie sollen daher als *α*- und als *β*-Form bezeichnet werden. Versuche, sie mit Hilfe von Weinsäure, Bromcamphersulfosäure oder Camphersäure in die optischen Antipoden zu spalten, blieben wegen der leichten Löslichkeit aller Salze ohne Ergebnis. Ebensowenig gelang die Spaltung bei den „Halbekgoninen".

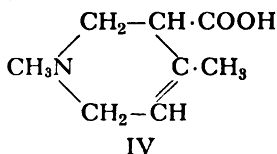
Es ist bekannt, daß das Ekgonin unter dem Einfluß von starken Alkalien in Pseudo-Ekgonin übergeht, indem Wasserstoffatom und Hydroxylgruppe an dem die alkoholische Hydroxylgruppe tragenden Kohlenstoffatom ihre Plätze tauschen. Bei den „Halbekgoninen" hat sich diese Isomerierung nicht erreichen lassen, vermutlich infolge der geringen Beweglichkeit der Methylgruppe im Vergleich mit dem Wasserstoffatom.

Im Anästhesierungsvermögen und in der Giftigkeit gleicht das eine „Halbcocain", die *α*-Form, dem natürlichen Blättercocain, die *β*-Form ist weniger wirksam.

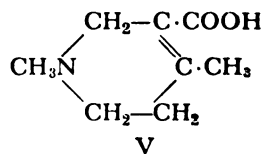
Noch zu einem anderen Alkaloid ergeben sich Beziehungen. Die Aminooxysäuren (Formel II) gehen durch Wasserabspaltung in eine ungesättigte Aminocarbonsäure (Formel IV oder V) über, die dem Arecaidin, der Stammsubstanz des Arecolins,



Arecolin



IV



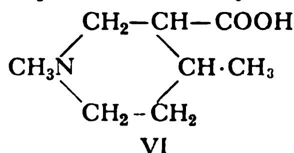
V

nahe verwandt sind. Der Versuch hat ergeben, daß die beiden stereoisomeren Aminooxysäuren die gleiche ungesättigte Aminosäure liefern. Die Lage der Doppelbindung steht nicht fest, wahrscheinlich befindet sie sich zwischen dem *β*- und *γ*-Kohlenstoffatom (vom Carboxyl aus gerechnet; Formel IV), wie es auch beim Anhydroekgonin der Fall ist.

Durch Veresterung mit Methyl entsteht aus der ungesättigten Aminosäure (IV oder V) entweder ein 4-Methylarecolin oder eine diesem isomere Base, je nach Lage der doppelten Bindung. Dieser Methylester wirkt aber kaum arecolinähnlich, was wieder als ein Hinweis gedeutet werden kann, daß die doppelte Bindung nicht an der gleichen Stelle sitzt, wie im Arecolin.

Noch auf einem anderen Wege hat sich die ungesättigte Aminosäure (IV oder V) erhalten lassen: das in der vorhergehenden Abhandlung beschriebene 1,4-Dimethyl-3-aceto-tetrahydro-pyridin geht bei geeigneter Oxydation (mit Bariumhypobromit) in die ungesättigte Aminosäure über. Dieser Weg ist am meisten zu empfehlen.

Entsprechend dem ungesättigten Charakter der Aminosäure läßt sie sich zu einem Piperidinderivat hydrieren (Formel VI).



VI

Ferner ist die Addition von Brom gelungen, nicht jedoch die Anlagerung von Bromwasserstoff.

Ein Versuch, durch trockne Destillation mit Kalk aus der gesättigten Aminosäure (VI) Kohlensäure abzuspalten, gab kein befriedigendes Resultat. Es wurden zwar hochsiedende basische Öle erhalten, deren Untersuchung aber zu keinem Ergebnis führte.

Für die mehrfach erforderliche Oxydation der Acetylgruppe zur Carboxylgruppe haben wir Hypobromit benutzt. Nur durfte man nicht Alkalihypobromit verwenden, da dann eine Abtrennung der entstehenden Aminosäuren von Alkalisalzen nicht möglich gewesen wäre. Bewährt hat sich eine frisch bereitete Lösung von Bariumhypobromit; in diesem Falle kann man das Barium später quantitativ mit Schwefelsäure ausfällen und den reichlich vorhandenen Bromwasserstoff mit Silberoxyd entfernen, so daß beim Eindampfen der schließlich erhaltenen Lösungen die leichtlöslichen Aminosäuren auskristallisieren.

Beschreibung der Versuche.

α-Form der 1,4-Dimethyl-4-oxypiperidin-3-carbonsäure (Formel II).

Die Oxydation der α-Form des 1,4-Dimethyl-3-aceto-4-oxypiperidins[1]) wird mit einer Bariumhypobromitlösung durchgeführt, die man sich jedesmal frisch herstellen muß: In 3 l klar filtrierte 5%ige Bariumhydroxydlösung werden unter Eiskühlung und kräftigem Schütteln 64 g Brom in Portionen von 5—10 g eingetragen. Hierbei ist zu beachten, daß erneuter Zusatz von Brom erst dann stattfinden darf, wenn alles am Boden des Gefäßes befindliche Brom durch kräftiges Schütteln in Lösung gebracht worden ist. Man hat schließlich eine stark gelb gefärbte Lösung von Bariumhypobromit.

Zur Oxydation werden in einem 5-Liter-Stutzen 20.4 g 1,4-Dimethyl-3-aceto-4-oxypiperidin (Schmp. 130°, α-Form) in 100 ccm kaltem Wasser gelöst und mit der frisch bereiteten Bariumhypobromitlösung in Anteilen von 100—200 ccm langsam und unter Umrühren versetzt. Am Anfang der Oxydation wird die gelb gefärbte Bromlauge sehr rasch gefärbt. Die Lösung trübt sich bald und wird schließlich von ausgeschiedenem Bromoform milchigweiß. Wenn 2900—3000 ccm Bromlauge verbraucht sind, ist die Oxydation beendet. Man erkennt den Endpunkt daran, daß die gelbe Farbe der Bromlauge einige Zeit bestehen bleibt. Man läßt die Lösung

[1]) Siehe die vorstehende Abhandlung.

über Nacht stehen und fällt am nächsten Tage das gesamte Barium mit verdünnter Schwefelsäure quantitativ aus, wobei man einen Überschuß an Schwefelsäure sorgfältig vermeidet. Man filtriert vom Bariumsulfat ab, rührt den Niederschlag mit 100—200 ccm destilliertem Wasser nochmals an und saugt scharf ab. Die vereinigten Filtrate enthalten die gebildete Aminosäure neben einem großen Überschuß von Bromwasserstoff. Durch Eindampfen der Lösung im Vakuum konnte ein kristallisierendes bromwasserstoffsaures Salz nicht erhalten werden. Die gebildete Bromwasserstoffsäure wurde daher durch feuchtes Silberoxyd beseitigt. Man verfährt so, daß man der Flüssigkeit unter starkem Turbinieren frisch gefälltes und gut angeschlämmtes Silberoxyd in kleinen Anteilen zusetzt (im Ganzen etwa 80 g) und von Zeit zu Zeit auf noch vorhandene Bromwasserstoffsäure prüft. Ist diese völlig entfernt, so filtriert man sofort vom Bromsilber ab und fällt in Lösung gegangenes Silber mit Schwefelwasserstoff aus, filtriert wiederum ab und dampft die Lösung im Vakuum bei 50—60° auf etwa 30 ccm ein. Durch weiteres Verdunsten an der Luft kristallisiert die neue Aminosäure aus der Lösung in großen, wasserhellen Kristallen aus. Die Ausbeute schwankt zwischen 13 und 15 g kristallisierter Substanz. Aus der dunkel gefärbten Mutterlauge konnten auch nach mehrwöchigem Stehen keine kristallinischen Produkte mehr erhalten werden.

Die Aminosäure ist sehr leicht löslich in Wasser, löslich in Methanol, schwerer in absolutem Alkohol, unlöslich in Aceton. Zur Analyse wurde sie nochmals aus Wasser umkristallisiert. Sie kristallisiert mit einem Molekül Kristallwasser. Ein deutlicher Schmelzpunkt ist nicht zu beobachten, die Substanz zersetzt sich gegen 240° unter Aufschäumen und Dunkelfärbung.

0.2764 g verloren beim Trocknen bei 110° 0.0257 g.

$C_8H_{15}O_3N . H_2O$. Ber.: H_2O 9.42. Gef.: H_2O 9.3.

0.1283 g Sbst.: 9.1 ccm N (24.5°, 760 mm). — 0.1186 g Sbst.: 0.2396 g CO_2, 0.0958 g H_2O.

$C_8H_{15}ON_3$. Ber.: C 55.46, H 8.73, N 8.11.
Gef.: C 55.1, H 9.0, N 8.2.

Gegen Alkalien ist die Aminosäure sehr beständig. Selbst 24stündiges Erwärmen auf dem Wasserbade mit 33%iger Kalilauge bewirkt keine Veränderung.

Mit Salzsäure entsteht ein langsam kristallisierendes salzsaures Salz.

Goldsalz: 0.2 g Aminosäure werden mit verdünnter Salzsäure kongosauer gemacht und mit einer 20%igen Goldchloridlösung versetzt. Das Goldsalz bildet goldgelbe Kristalle vom Zersetzungspunkt 162°. Es ist löslich in Wasser und Alkohol.

Methylester der 1,4-Dimethyl-4-oxypiperidin-3-carbonsäure (α-Form).

3.5 g der bei 110° getrockneten Aminosäure werden in 35 g Methanol suspendiert; in die Suspension wird in nicht zu schnellem Tempo trocknes Salzsäuregas eingeleitet. Unter starker Erwärmung tritt Auflösung der Substanz ein. Man leitet — ohne zu kühlen —

Chlorwasserstoff bis zur Sättigung ein, läßt gut verschlossen über Nacht stehen und dampft dann auf dem Wasserbade bei etwa 50° möglichst weit ein. Nach dem Erkalten wird mit 20 ccm Wasser verdünnt, mit 10 g Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und zweimal mit je 10 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Aus dem Chloroform kristallisiert beim Verdunsten der Methylester in ziemlicher Reinheit.

Der Körper ist sehr leicht löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, leicht in Aceton, schwerer in Äther und Benzol. Durch Umkristallisieren aus Äther erhält man helle durchsichtige Stäbchen, die bei 109° schmelzen.

0.1113 g Sbst.: 0.2349 g CO_2, 0.0897 g H_2O.
$C_9H_{17}O_3N$. Ber.: C 57.72, H 9.15.
Gef.: C 57.6, H 9.0.

Salzsaures Salz. Es entsteht, wenn man den Methylester mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und die Löung verdunsten läßt. Aus Alkohol umkristallisiert hat es den Zersetzungspunkt 203°. Es ist leicht löslich in Wasser, etwas schwerer in Alkohol.

0.1526 g Sbst.: 0.0981 g AgCl.
$C_9H_{18}O_3NCl$. Ber.: Cl 15.86.
Gef.: Cl 15.9.

Jodmethylat. 0.3 g Methylester werden in wenig Alkohol gelöst und unter Kühlung mit 0.6 g Methyljodid versetzt. Schon nach kurzem Stehen erstarrt die Lösung zu einem Kristallbrei. Die Ausbeute beträgt 0.4 g. Das Jodmethylat ist sehr leicht löslich in Wasser, schwerer in Alkohol, sehr schwer in Aceton. Es kristallisiert aus Alkohol in kleinen Nadeln, die sich bei 200° zersetzen.

0.1322 g Sbst.: 0.0942 g AgJ.
$C_{10}H_{20}O_3NJ$. Ber.: J 38.58.
Gef.: J 38.5.

Methyl-Benzoylester der 1,4-Dimethyl-4-oxy-piperidin-3-carbonsäure (α-Form). (Formel III.)

Man löst 1.87 g (0.01 Mol.) Methylester in 10 ccm Chloroform, gibt 1.7 g Benzoylchlorid hinzu und läßt gut verschlossen über Nacht stehen. Man destilliert dann im Vakuum bei gelinder Temperatur das Chloroform ab und zieht das bald kristallinisch werdende Produkt mehrmals mit Äther aus, bis der Geruch nach Benzoylchlorid nicht mehr wahrzunehmen ist. Die entstandene Verbindung stellt das salzsaure Salz des Benzoesäureesters dar. Es ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, etwas schwerer in Aceton. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 3.1 g. Der Körper läßt sich gut aus absolutem Alkohol umkristallisieren. Er stellt feine Nadeln dar vom Zersetzungspunkt 199°. Die anästhetische Wirkung ist etwa ebenso stark wie die des salzsauren Cocains.

0.1638 g Sbst.: 0.0726 g AgCl. — 0.1450 g Sbst.: 5.6 ccm N (15°, 753 mm).
$C_{16}H_{22}O_4NCl$. Ber.: Cl 10.82, N 4.29.
Gef.: Cl 10.9, N 4.5.

Den freien Ester kann man aus dem salzsauren Salz durch Versetzen mit Natronlauge und Ausäthern erhalten. Er ist ein helles Öl, das stark alkalisch reagiert.

Jodmethylat. 0.3 g freier Ester werden in 1 ccm Alkohol gelöst und tropfenweise mit 1 g Methyljodid versetzt. Beim Stehen über Nacht scheidet sich das Jodmethylat in quantitativer Ausbeute ab. Aus absolutem Alkohol kristallisiert es in Rosetten, die bei 182° schmelzen.

0.1655 g Sbst.: 0.0894 g AgJ.

$C_{17}H_{24}O_4NJ$. Ber.: J 29.31.
Gef.: J 29.2.

Äthylester der 1,4-Dimethyl-4-oxypiperidin-3-carbonsäure (α-Form).

Die Darstellung erfolgt — unter Verwendung von absolutem Äthylalkohol — in derselben Weise wie die des Methylesters. Der Ester kristallisiert aus Benzol in stäbchenförmigen Kristallen, bei bei 100° schmelzen.

0.1358 g Sbst.: 0.2960 g CO_2, 0.1138 g H_2O.

$C_{10}H_{19}O_3N$. Ber.: C 59.64, H 9.51.
Gef.: C 59.5, H 9.4.

Jodmethylat. Das in üblicher Weise dargestellte Jodmethylat kristallisiert aus Alkohol in kleinen Nadeln, die bei 195° schmelzen. Es ist leicht löslich in Wasser, schwer in Aceton.

0.1593 g Sbst.: 0.1085 g AgJ.

$C_{11}H_{22}O_3NJ$. Ber.: J 37.00.
Gef.: J 36.8.

Äthyl-Benzoylester der 1,4-Dimethyl-4-oxypiperidin-3-carbonsäure (α-Form).

Der Äthylester läßt sich in derselben Weise benzoylieren, wie es bei dem Methylester beschrieben worden ist. Ausbeute 90% der Theorie. Das salzsaure Salz bildet in reinem Zustande Nadeln vom Zersetzungspunkt 219° und stark anästhetischer Wirkung.

0.1740 g Sbst.: 0.0740 g AgCl.

$C_{17}H_{24}O_4NCl$. Ber.: Cl 10.38.
Gef.: Cl 10.5.

Wasserabspaltung aus 1,4-Dimethyl-4-oxypiperidin-3-carbonsäure (α-Form).

1,4-Dimethyltetrahydropyridin-3-carbonsäure (Formel IV oder V).

In einem mit eingeschliffenem Aufsatzrohr versehenen Rundkölbchen werden 15 g Posphoroxychlorid abgewogen und 3 g der bei 110° getrockneten Aminooxysäure zugeschüttet. Bei gelindem Erwärmen tritt Gasentwicklung und gleichzeitig Auflösung der Substanz ein. Die Lösung wird ganz gelinde noch zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Man erhält am Ende eine ziemlich dunkel gefärbte Flüssigkeit. Das überschüssige Phosphoroxychlorid wird im Vakuum bei 50—60° Wasserbadtemperatur fast ganz entfernt und der verbleibende Sirup mit 25 ccm Eiswasser unter Eiskühlung zerlegt. Man filtriert von Zersetzungsprodukten ab und füllt die immer noch stark dunkel gefärbte Lösung mit Wasser auf etwa 200 ccm auf. Zur

Entfernung der Salzsäure und Phosphorsäure setzt man der Flüssigkeit unter Turbinieren frisch gefälltes Silberoxyd solange zu, bis mit Silbernitrat kein Niederschlag mehr erfolgt. Man saugt sofort ab und leitet in das Filtrat zur Ausfällung des gelösten Silbers Schwefelwasserstoff ein. Die klar filtrierte gelbe Lösung wird im Vakuum bei 40—50° auf ein kleines Volumen eingedampft. Durch Filtrieren entfernt man ausgeschiedenen Schwefel und andere Verunreinigungen. Die weitere Konzentration erfolgt im Vakuumexsiccator. Nach mehrtägigem Stehen kristallisiert ein Teil der neuen ungesättigten Aminosäure aus. Man preßt die Kristalle auf Ton ab und konzentriert die Mutterlauge weiter durch Stehenlassen im Vakuumexsikkator. Man erhält noch eine zweite Kristallisation, Die Mutterlauge geht in eine dunkel gefärbte Schmiere über. Die Gesamtausbeute beträgt 50% der Theorie.

Der Körper kann aus absolutem Alkohol umkristallisiert werden und bildet weiße Stäbchen, die bei 184° schmelzen. Er ist unlöslich in Aceton. Wässerige Bromlösung wird entfärbt.

0.1215 g Sbst.: 0.2747 g CO_2, 0.0917 g H_2O.

$C_8H_{13}O_2N$. Ber.: C 61.90, H 8.45.
Gef.: C 61.7, H 8.4.

Goldsalz. Aus der Lösung der Substanz in verdünnter Salzsäure fällt 20%ige Goldchloridlösung sofort ein Golddoppelsalz, das nach dem Umkristallisieren aus salzsäurehaltigem Wasser den Zersetzungspunkt 198—199° zeigt. Es ist in Alkohol sehr leicht löslich.

Das salzsaure Salz bildet kleine Nadeln, die, aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, den Zersetzungspunkt 236—238° zeigen.

Das bromwasserstoffsaure Salz bildet feine Nadeln vom Zersetzungspunkt 225°.

0.1394 g Sbst.: 0.1104 g AgBr.

$C_8H_{14}O_2NBr$. Ber.: Br 33.87.
Gef.: Br 33.7.

Methylester der 1,4-Dimethyltetrahydropyridin-3-carbonsäure.

0.5 g der Aminosäure werden in 5 ccm Methylalkohol suspendiert und mit Chlorwasserstoff gesättigt. Bei der dabei auftretenden starken Erwärmung tritt Lösung der Substanz ein. Nach einiger Zeit erfolgt Abscheidung eines kristallinischen Produktes, das das salzsaure Salz der Aminosäure ist. Man leitet solange Chlorwasserstoff ein, bis sich das Salz wieder gelöst hat. Nach einem Tage wird die methylalkoholische Salzsäure auf dem Wasserbad entfernt, der Rückstand mit 5 ccm Wasser aufgenommen, mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Beim Verdunsten des Chloroforms hinterbleibt ein leicht bewegliches Öl, das bei 15 mm zwischen 111 und 112° destilliert. Von den Salzen ist das salzsaure äußerst hygroskopisch. Analysiert wurde das beständigere bromwasserstoffsaure Salz, das sich gut aus Alkohol umkristallisieren ließ. Es bildet büschelförmige Kristalle, die nach vorherigem Sintern bei 158—159° schmelzen.

0.1385 g Sbst.: 0.1046 g AgBr.
$C_9H_{16}O_2NBr$. Ber.: Br 31.97.
Gef.: Br 32.1.

Die Verbindung, die mit einem 4-Methylarecolin identisch oder isomer ist, zeigt keine arecolinähnliche Wirkung.

Jodmethylat. Es bildet sich leicht in quantitativer Ausbeute und kristallisiert aus Alkohol in Nadeln von Schmp. 172°.

0.1558 g Sbst.: 0.1168 g AgJ.
$C_{10}H_{18}O_2NJ$. Ber.: J 40.81.
Gef.: J 40.5.

β-Form der 1,4-Dimethyl-4-oxypiperidin-3-carbonsäure (Formel II).

Die Oxydation der β-Form des 1,4-Dimethyl-3-aceto-4-oxypiperidins (Schmp. 85°) läßt sich mit Bariumhypobromit in derselben Weise durchführen, wie bei der α-Form beschrieben.

Aus der wässerigen Lösung kristallisiert die Aminooxysäure langsam in großen Körnern aus; sie enthält kein Kristallwasser. Ausbeute 70% der Theorie. In den organischen Lösungsmitteln ist sie unlöslich. Bei 280° zersetzt sie sich unter Braunfärbung. Gegen starke Alkalien ist auch diese Säure sehr beständig.

0.1304 g Sbst.: 9.2 ccm N (756 mm, 21°). — 0.1291 g Sbst.: 0.2628 g CO_2, 0.1042 g H_2O.
$C_8H_{15}O_3N$. Ber.: C 55.46, H 8.73, N 8.11.
Gef.: C 55.5, H 9.0, N 8.1.

Goldsalz. Die Lösung der Aminooxysäure wird mit Salzsäure angesäuert und überschüssige Goldchloridlösung zugegeben. Beim Verdunsten bilden sich goldgelbe, stäbchenförmige Kristalle, die zwischen 180 und 181° schmelzen.

Methylester der 1,4-Dimethyl-4-oxypiperidin-3-carbonsäure (β-Form).

Die Veresterung mit Methylalkohol läßt sich in der gleichen Weise durchführen, wie oben für die α-Form beschrieben.

Der Ester destilliert im Vakuum bei 15 mm zwischen 120 und 121°, er bildet eine leicht bewegliche Flüssigkeit, die in Alkohol, Äther und Chloroform leicht, in Wasser etwas schwerer löslich ist. Das salzsaure Salz zeigt keine Neigung zur Kristallisation. Das gelbe Pikrat kristallisiert aus Alkohol mit dem Schmelzpunkt 166—167°.

Das Golddoppelsalz entsteht, wenn man den Ester in wenig verdünnter Salzsäure auflöst und überschüssige Goldchloridlösung hinzufügt. Nach kurzer Zeit scheiden sich gelbe Kristalle ab, die sehr leicht in Alkohol löslich sind. Aus schwach salzsäurehaltigem Wasser läßt sich das Salz umkristallisieren. Es bildet Stäbchen, die bei 115—116° schmelzen.

0.1230 g Sbst.: 0.0460 g Au.
$C_9H_{18}O_3NAuCl_4$. Ber.: Au 37.40.
Gef.: Au 37.4.

Jodmethylat. Es entsteht aus 0.5 g Ester, 1 ccm Alkohol und 1 g Methyljodid bei mehrstündigem Stehen in quantitativer Ausbeute. Aus 90%igem Alkohol kristallisiert es in kleinen Nadeln, die bei 184° schmelzen. Es ist leicht löslich in Wasser.

0.1596 g Sbst.: 0.1147 g AgJ.

$C_{10}H_{20}O_3NJ$. Ber.: J 38.58.
Gef.: J 38.8.

Methyl-Benzoylester der 1,4-Dimethyl-4-oxy-piperidin-3-carbonsäure (β-Form). (Formel III.)

Die Benzoylierung erfolgt ebenso wie bei der α-Form, doch war das Benzoylierungsprodukt nicht in feste, kristallinische Form überführbar. Ebenso konnte das salzsaure Salz nicht fest erhalten werden. Das Pikrat fällt aus der Lösung des öligen salzsauren Salzes auf Zusatz von Natriumpikratlösung aus. Es läßt sich aus verdünntem Aceton umkristallisieren und zersetzt sich bei 205—206°.

0.1344 g Sbst.: 13.0 ccm N (760 mm, 26°).

$C_{22}H_{24}O_{11}N_4$. Ber.: N 10.80.
Gef.: N 11.0.

An kristallisierenden Salzen konnten noch das schwefelsaure und das salpetersaure Salz erhalten werden. Letzteres wurde zur Analyse gebracht.

Nitrat. Man erhält es durch langsames Eindunsten der genau neutralisierten Lösung der freien, öligen Base. Aus Alkohol kristallisiert es mit dem Zersetzungspunkt 133—134°. Es hat ziemlich stark anästhesierende Wirkung, steht aber dem Cocain nach.

0.1233 g Sbst.: 0.2455 g CO_2, 0.0682 g H_2O.

$C_{16}H_{22}O_7N_2$. Ber.: C 54.21, H 6.26.
Gef.: C 54.3, H 6.2.

Äthylester der 1,4-Dimethyl-4-oxypiperidin-3-carbonsäure (β-Form).

1.7 g der Aminooxysäure (Zersetzungspunkt 280°) werden in 20 ccm absol. Äthylalkohol suspendiert. Man leitet trocknen Chlorwasserstoff bis zur Sättigung ein und läßt über Nacht verschlossen stehen. Man dampft dann die alkoholische Salzsäure bei gelinder Wärme ab und stellt den Rückstand in den Vakuumexsikkator über Ätzkali. Nach mehrtägigem Stehen erstarrt er zu einer harten Kristallmasse (1.7 g). Das so erhaltene salzsaure Salz des Esters läßt sich aus absolutem Alkohol umkristallisieren und schmilzt dann bei 170—171°. Der freie Ester ist flüssig.

0.1618 g Sbst.: 0.0981 g AgCl.

$C_{10}H_{20}O_3NCl$. Ber.: Cl 14.92.
Gef.: Cl 15.0.

Der Äthylester läßt sich in Chloroformlösung mit Benzoylchlorid benzoylieren, jedoch konnte ein kristallinisches Produkt nicht erhalten werden.

Wasserabspaltung aus der 1,4-Dimethyl-4-oxy-piperidin-3-carbonsäure (β-Form). 1,4-Dimethyltetrahydropyridin-3-carbonsäure (Formel IV oder V).

Die Wasserabspaltung läßt sich mit Hilfe von Phosphoroxychlorid nach demselben Verfahren durchführen, wie bei der α-Form. Die schließlich in einer Ausbeute von 50% erhaltene Aminosäure erwies sich als identisch mit der aus der α-Form gewonnenen. Durch den sorgfältigen Vergleich der Eigenschaften, der Schmelzpunkte und der Goldsalze ließ sich das einwandfrei feststellen.

0.1267 g Sbst.: 10.0 ccm N (760 mm, 19°).

$C_8H_{13}O_2N$. Ber.: N 9.06.
Gef.: N 9.2.

Oxydation des 1,4-Dimethyl-3-acetotetrahydropyridins. 1,4-Dimethyltetrahydropyridin-3-carbonsäure (Formel IV oder V).

Zur Oxydation verwendet man 12 g frisch destilliertes 1,4-Dimethyl-3-acetotetrahydropyridin[3]), die man in etwa 50 ccm Wasser löst. Unter Umrühren läßt man jedesmal 100 ccm Bariumhypobromitlösung (s. oben) zufließen, bis eine schwache Gelbfärbung bestehen bleibt, wozu 2000 ccm benötigt werden. Man fällt möglichst bald mit verdünnter Schwefelsäure das Barium genau aus, läßt einige Zeit absitzen und filtriert. Durch frisches Silberoxyd (etwa 50 bis 60 g) wird im Filtrat der Bromwasserstoff vollständig in Silberbromid umgesetzt. Man entfernt den Niederschlag und leitet zur Ausfällung gelösten Silbers Schwefelwasserstoff ein. Das klare gelbe Filtrat wird im Vakuum bei 40—50° Wasserbadtemperatur auf ein kleines Volumen eingedampft. Es kristallisieren im Verlauf einiger Tage 9 g einer Substanz aus, die nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol Stäbchen vom Schmp. 184° bildet und sich als identisch mit der bereits oben beschriebenen 1,4-Dimethyltetrahydropyridin-3-carbonsäure erweist.

1,4-Dimethylpiperidin-3-carbonsäure (Formel VI).

7.7 g 1,4-Dimethyltetrahydropyridin-3-carbonsäure wurden in wässeriger Lösung mit Palladium-Tierkohle hydriert. Nach einigen Tagen war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die vom Katalysator abfiltrierte Flüssigkeit wurde bis fast zur Trockne eingedampft. Es hinterblieb ein äußerst hygroskopischer Rückstand, der im evacuierten Schwefelsäureexsiccator vollständig getrocknet und aus heißem Methanol unter Zugabe von Äther umkristallisiert wurde. Es entstanden sternförmig angeordnete Nadeln, die scharf bei 188° schmolzen. Nach dem Trocknen über Phosphorpentoxyd wurde die Substanz zur Analyse gebracht.

---

[3]) Siehe die vorstehende Abhandlung.

0.1372 g Sbst.: 0.3070 g CO_2, 0.1213 g H_2O.
$C_8H_{15}O_3N$. Ber.: C 61.11, H 9.62.
Gef.: C 61.0, H 9.9.

Goldsalz. 0.2 g werden in salzsaurer Lösung mit 0.4 g Goldchlorid versetzt. Das Goldsalz scheidet sich zunächst ölig aus, erstarrt aber beim Reiben bald. Nach dem Umkristallisieren aus salzsäurehaltigem Wasser hat es den Schmelzpunkt 159°.

0.1645 g Sbst.: 0.0653 g Au.
$C_8H_{16}O_3NAuCl_4$. Ber.: Au 39.67.
Gef.: Au 39.7.

Methylester der 1,4-Dimethylpiperidin-3-carbonsäure.

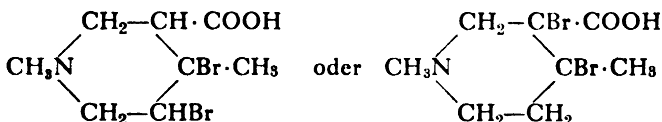
Die Säure läßt sich leicht mit Methanol und Chlorwasserstoff verestern. Der in guter Ausbeute erhaltene Ester bildet ein helles, stark basisches Öl, das in Wasser löslich ist. Das aus Alkohol umkristallisierte salzsaure Salz des Esters bildet sternförmig angeordnete Nadeln, die bei 166° schmelzen.

0.1298 g Sbst.: 0.0889 g AgCl.
$C_9H_{18}O_2NCl$. Ber.: Cl 17.08.
Gef.: Cl 16.9.

Jodmethylat. Es entsteht unter starker Wärmeentwicklung, wenn man zu dem in wenig Alkohol gelösten Ester Methyljodid setzt. Nach einigen Stunden scheidet es sich in annähernd quantitativer Ausbeute ab. Aus verdünntem Alkohol kristallisiert es in Nadeln vom Schmelzpunkt 222°.

0.1200 g Sbst.: 0.0905 g AgJ.
$C_{10}H_{20}O_2NJ$. Ber.: J 40.54.
Gef.: J 40.8.

Dibromid der 1,4-Dimethyltetrahydropyridin-3-carbonsäure.



Man löst 1 g der Dimethyltetrahydropyridincarbonsäure in 5 ccm Wasser auf und läßt eine 10%ige Lösung von Brom in Chloroform langsam zufließen. Die ersten 6 bis 7 ccm Bromlösung werden sehr rasch entfärbt, die nächsten 5 bis 10 ccm werden erst nach längerem Schütteln aufgenommen. Im ganzen wurden 23 ccm der Bromlösung zugefügt, worauf die Lösung stark gelbrot gefärbt war und erst nach einigen Stunden farblos wurde. Am nächsten Tage hatte sich eine gelbe Substanz abgeschieden (1.3 g), die auf Ton getrocknet wurde. Sie bestand aus dem bromwasserstoffsauren Salz des Dibromids. Es ließ sich aus Methanol unter Zusatz von Äther umkristallisieren und bildete dann Nadeln, die sich bei 177—178° unter Braunfärbung zersetzten. Das Salz war löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Chloroform.

0.1243 g Sbst.: 0.1773 g AgBr. — 0.1240 g Sbst.: 0.1122 g CO_2, 0.0398 g H_2O. — 0.1267 g Sbst.: 0.1136 g CO_2, 0.0416 g H_2O.

$C_8H_{14}O_2NBr_3$. Ber.: C 24.24, H 3.56, Br 60.57.
Gef.: C 24.7, 24.5, H 3.6, 3.7, Br 60.7.

Die Mutterlauge von der Gewinnung des Dibromids besteht aus zwei Schichten, einer wässerigen und einer Chloroformschicht. Beim Verdunsten der letzteren hinterbleibt nur eine Spur fester Substanz. Dampft man die wässerige Schicht ein, so macht sich eine starke Bromwasserstoffentwicklung bemerkbar. Der Rückstand beträgt noch 1.3 g. Hieraus konnten jedoch keine kristallisierenden Produkte mehr gewonnen werden.

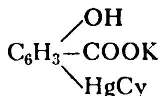
---

113. E. Rupp und H. Gersch: Konstitutionsermittelung der Cyanmercurisalicylsäuren und des Hydrargyrum salicylicum D.A.B.

(Aus dem Pharmazeutischen Universitätsinstitut Breslau.)

(Eingegangen am 24. Dezember 1925.)

In der Apothekerzeitung [1]) wurde ehedem darüber berichtet, daß das Reaktionsprodukt aus offizinellem „Hydrargyrum salicylicum" und Cyankalium sich in zwei durch ihre Löslichkeit wesentlich verschiedene und zu etwa gleichen Mengen vorhandene Isomere aufteilen läßt. Beiden Verbindungen wurde nach ihrem übereinstimmenden Quecksilbergehalt die Konstitution von cyanmercurisalicylsaurem Kalium



zuerteilt und auf eine Stellungsisomerie der Quecksilberatome geschlossen. Es ist daher nicht ganz zutreffend, wenn F. Bödecker und O. Wunstorf [2]) in bezug auf unsere Veröffentlichung sagen: „Über die Konstitution dieser Verbindungen wird nichts mitgeteilt."

Nach den Untersuchungen von Dimroth [3]) und von Gadamer [4]) über „Hydrargyrum salicylicum" hätte sich bereits damals aussagen lassen, daß die Quecksilbercyangruppe *o*- bzw. *p*-ständig zur Hydroxylgruppe ist. Da jedoch nur experimentell entscheidbar war, ob das leichter lösliche Salz die *o*-Verbindung, das schwerer lösliche die *p*-Verbindung darstellt, oder umgekehrt, so begnügten wir uns mit dem Hinweis auf Fortsetzung der Untersuchung.

Boedecker und Wunstorf vermerkten nun l. c. zu Recht, daß fragliche Cyanmercurisalicylate bereits in dem uns entgangenen Patent Nr. 394363 von J. D. Riedel (September 1921) be-

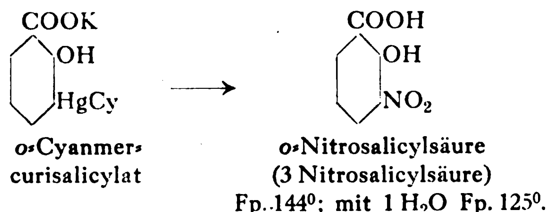
---

[1]) März 1922, Nr. 10.
[2]) Archiv d. Pharm. **263**, 430.
[3]) Berl. Ber. **35**, 2872.
[4]) Archiv d. Pharm. **256**, 277.

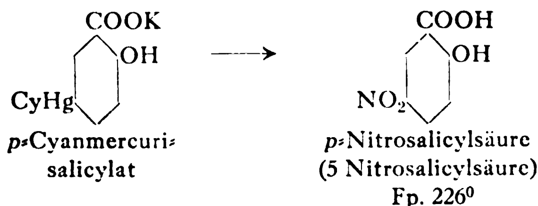
schrieben sind und teilen ihren über die Jodsalicylsäuren führenden Konstitutionsbeweis mit, nach dem das schwer lösliche Cyanmercurisalicylat die *o*-Verbindung, das leicht lösliche die *p*-Verbindung sein soll. Unsere diesbezüglichen Ermittelungen führten zum entgegengesetzten Ergebnis.

Wie l. c. berichtet, waren mit Herrn Dr. Rudolph zunächst ebenfalls Versuche zum Ersatz des Quecksilberkomplexes durch Jod unternommen werden. Die Ergebnisse waren unbefriedigend und unsicher. Die Schmelzpunkte der *p*- und *o*-Jodsalicylsäure liegen nur um 1—2° auseinander (196°, 197—198°) und Mischkristallisationen beider sind nur ungeheuer schwer (unter gewissen Umständen vielleicht überhaupt nicht exakt) aufteilbar. Wir suchten den Konstitutionsbeweis deshalb auf ganz andere Grundlage zu stellen und fanden, daß der HgCy-Komplex mit Hilfe von Salpetersäure und anderen Nitriergemischen leicht durch die NO_2-Gruppe ersetzbar ist. Die entstehenden Nitrosalicylsäuren lassen sich leicht aus Wasser umlösen, haben verschiedene Farbe und differieren im Schmelzpunkt um 84°.

Das in Wasser leicht lösliche cyanmercurisalicylsaure Kalium lieferte *o*-Nitrosalicylsäure, das schwer lösliche cyanmercurisalicylsaure Kalium lieferte *p*-Nitrosalicylsäure.



o-Cyanmercurisalicylat — *o*-Nitrosalicylsäure (3 Nitrosalicylsäure) Fp. 144°; mit 1 H_2O Fp. 125°.



p-Cyanmercurisalicylat — *p*-Nitrosalicylsäure (5 Nitrosalicylsäure) Fp. 226°

Während bei der Nitrierung von Salicylsäure gewöhnlich *o*- und *p*-Säure entsteht, erhält man bei Nitrierung der reinen Cyanmercurisalicylate stets nur die eine oder andere Nitrosäure. Die Nitrogruppe tritt also immer nur an die durch Austritt des Quecksilberkomplexes frei werdende Kernstelle. Andererseits entsteht bei Nitrierung von Gemischen der Cyanmercurisalicylate auch stets ein Gemisch beider Nitrosalicylsäuren, aus dem sich die Einzelkomponenten leicht nacheinander ausbringen lassen. Aus wässeriger Lösung kristallisiert zunächst reine 1 : 1400 lösliche wasserfreie, farblose *p*-Nitronsalicylsäure (Fp. 226°). In zweiter oder dritter Kristallisation folgt *o*-Nitrosalicylsäure mit 1 H_2O (Löslichkeit 1 : 770), die bei 110° entwässert, intensiv

gelb wird und bei 144° schmilzt. Die Zusammensetzung der angewandten Nitriergemische wurde absichtlich stark variiert. Dabei wechselten wohl die Ausbeuten an Nitroprodukten, aber niemals deren Art. Umlagerungen sind also außer Spiel.

Nitrierversuche.

1. 2 g Salz A (schwer löslich) in 20 g Wasser warm gelöst, mit 20 g Salpetersäure (1.4) versetzt und 10 Min. im kochenden Wasserbad erhitzt. Nach Erkaltung abgesaugt, das Nitroprodukt in 50 ccm siedendem Wasser gelöst und das Filtrat der Kristallisation überlassen. Ausbeute 0.38 g = 41.3% fast farbloser Kristalle, die bei 110° getrocknet, farblos blieben und bei 226° scharf schmolzen (*p*-Nitrosalicylsäure).

Mit reiner aus Salicylsäure hergestellter *p*-Nitrosalicylsäure gemischt, änderte sich der Schmelzpunkt nicht.

2. 2 g Salz B (leicht löslich) genau ebenso behandelt und aus 50 ccm siedendem Wasser umgelöst. Die gesammelten nahezu farblosen Kristallnadeln färbten sich bei einstündigem Trocknen bei 110° intensiv gelb und schmolzen bei 144°. Mit reiner wasserfreier *o*-Nitrosalicylsäure (aus Salicylsäure hergestellt) änderte sich der Schmelzpunkt nicht.

3. 2 g Salz A (schwer löslich) mit 20 g Salpetersäure (1.4) kalt angeschüttelt. Nach etwa 3 Std. beginnt das Nitriergemisch sich zu gilben. Nach 72 Std. wurde abgenutscht und aus 50 ccm siedendem Wasser umgelöst. Ausbeute an *p*-Nitrosalicylsäure Fp. 226°: 30.4%.

4. 2 g Salz A (schwer löslich) mit 20 g stärkster Salpetersäure (1.5) kalt angeschüttelt. Die Reaktion setzt sofort ein. Nach 72 Std. abgesaugt usw. wie oben. Ausbeute an *p*-Nitrosalicylsäure Fp. 226° = 37%.

5. Mit Schwefelsäure und Salpeter: 2 g Salz A (schwer löslich) mit 2 g Natriumnitrat und 20 ccm Wasser auf dem Wasserbad gelöst, allmählich mit 20 g konzentrierter Schwefelsäure versetzt und noch 15 Min. weiter erwärmt. Hierauf wie oben abgesaugt und umgelöst. Ausbeute: 0.34 g = 37% *p*-Nitrosalicylsäure Fp. 226°.

Ebenso verlief Nitrierung mit einem Gemisch aus Salpetersäure (1,4) und ca. 50%iger Schwefelsäure.

6. Mit Natriumnitrit und Schwefelsäure: 2 g Salz A (schwer löslich) wurden mit 2 g Natriumnitrit in 15 ccm Wasser gelöst, auf dem Wasserbad erwärmt, unter Umschwenken langsam mit einem Gemisch von 8.5 g konzentrierter Schwefelsäure und 6 g Wasser versetzt und eine halbe Stunde lang weiter erhitzt. Nach völliger Erkaltung wurde abgesaugt und der Rückstand wie oben mit 50 ccm siedheißem Wasser ausgezogen. Die nach Erkaltung gesammelten und bei 110° getrockneten Kristalle schmolzen bei 226°. — (*p*-Nitrosalicylsäure.)

2 g Salz B (leicht löslich) ebenso behandelt, lieferten farblose Kristalle, die beim Trocknen intensiv gilbten und scharf bei 144° schmolzen. An der Luft ausgebreitet, begannen sie zu verblassen und schmolzen nach völliger Entfärbung bei 125°. Das ist der Schmelzpunkt der mit 1 H_2O kristallisierenden *o*-Nitrosalicylsäure. Die Ausbeuten waren bei letzterem Verfahren die geringsten. Bei Einengung der Mutterlaugen konnten jeweils noch weitere Kristallisationen gewonnen werden. Dieselben waren stets einheitlicher Art. Niemals waren *o*- und *p*-Nitrosäure nebeneinander entstanden.

Wird Salicylsäure mit Nitritschwefelsäure nitriert[5]), so erhält man bei gewöhnlicher Temperatur bekanntlich fast reine *p*-Nitrosäure, bei erhöhter

---

[5]) Deninger, Journ. f. prakt. Chem. (2), 42, 550.

Temperatur fast reine *o*-Säure. Die beiden Cyanmercurisalicylate lieferten, einerlei ob kalt oder warm gearbeitet wurde, immer nur jene zugehörige Nitrosäure, die auch bei den Versuchsweisen 1—5 entstanden war.

Das bekräftigt, daß bei Umwandlung der Cyanmercurisalicylsäuren in Mononitrosalicylsäuren die Nitrogruppe an die Stelle tritt, welche der HgCy-Komplex inne hatte, d. h. die 5 Cyanmercurisalicylsäure bildet ein relativ schwerlösliches Kaliumsalz. Die *o*-Cyanmercurisalicylsäure ist erkennbar durch ihr leicht lösliches Kaliumsalz.

Man kann auf diesem Wege auch rasch und einfach Präparate von Hydrargyrum salicylicum D.A.B. prüfen, ob *o*- oder *p*-Mercurisalicylsäure oder ein annähernd gleichteiliges Gemisch beider vorliegt.

Ausführung: 2 g Hydrargyrum salicylicum löst man in 20 g Wasser und 30—40 Tropfen offizineller Natronlauge, versetzt dann unter Umschwenken mit 25 g Salpetersäure (1.4) und erhitzt ¹/₄ Stunde lang im Wasserbad. Hierauf läßt man erkalten, filtriert oder saugt ab, kocht das Filter nebst Rückstand mit 100 ccm Wasser einmal auf, filtriert und läßt erkalten.

Die gesammelten Kristalle trocknet man bei 100—110°, dampft derweilen die Mutterlauge auf die Hälfte ein und läßt abermals kristallisieren. Bleiben die Kristalle beim Trocknen farblos, so liegt nur *p*-Nitrosalicylsäure vor. Färben sie sich, so liegt entweder nur *o*-Nitrosalicylsäure (Fp. 144°) oder ein unscharf schmelzendes Gemisch beider vor.

Die von uns untersuchten Mercurisalicylsäurepräparate waren durchweg Gemische und zeigen folgendes Verhalten: In erster Kristallisation kam reine *p*-Nitrosalicylsäure Fp. 226° aus (0.22 g). Nach Einengung auf Halbvolum kristallisierte ein beim Trocknen sich gilbendes um 205—215° unscharf schmelzendes Gemisch von *p*- und *o*-Nitrosalicylsäure aus (0.1 g). Abermals auf Halbvolum eingeengt, schied sich reine *o*-Nitrosalicylsäure Fp. 144° (0.08 g) aus.

Von der 5-Nitrosäure wurde immer erheblich mehr erhalten, als von der 3-Nitrosäure, die offenbar nicht nur löslicher, sondern auch empfindlicher ist wie die 5-Säure.

Zu einer annähernden Abschätzung des quantitativen Verhältnisses der beiden Komponenten im Hydrargyrum salicylicum ist die Cyankalium-Addition gut brauchbar. Wir erhielten aus je 10 g Hydrargyrum salicylicum D.A.B.

Marke Hageda	4.7 g Salz A	4.3 g Salz B
Marke Kahlbaum	4.9 g Salz A	4.4 g Salz B
Marke Merck	5 g Salz A	4.4 g Salz B
Selbstbereitet aus		
Natriumsalicylat und Quecksilberacetat	4.8 g Salz A	4.1 g Salz B
Salicylsäure und Quecksilberacetat	4.8 g Salz A	4.1 g Salz B

Unter den gekauften und selbstbereiteten Präparaten ist uns keins begegnet, daß in der Hauptsache nur aus *o*- oder *p*-Mercurisalicylsäure bestand.

Eine einfache qualitative Orientierungsprobe über die Zusammensetzung ist folgende: 2 g Mercurisalicylsäure werden mit 0.5 g reinem Kaliumcyanid und 5 ccm Wasser im Reagierrohr unter Umschwenken über kleiner Flamme nahezu bis zum Sieden erhitzt, hierauf läßt man

in Ruhe erkalten. Dabei tritt eine reichliche kristalline Abscheidung (von ca. 1 g *p*-Cyanmercurisalicylat) auf, falls das Präparat zu etwa gleichen Teilen aus *o*- und *p*-Mercurisalicylsäure besteht. Nahezu reine *o*-Cyanmercurisalicylsäure würde keinerlei Abscheidung hervorrufen. Nahezu reine *p*-Mercurisalicylsäure bzw. deren KCy-Salz vermöchte sich auch bei Siedehitze in angewandter Wassermenge nicht klar zu lösen.

---

114. R. Wasicky, F. Lasch und K. Schonovski: Zur Wertbestimmung der Digitalis.

(Aus dem Pharmakognostischen Institut der Universität Wien.)

Eingegangen am 24. November 1925.

Die Frage der Digitaliswertbestimmung ist bisher nicht befriedigend gelöst. Wohl neigt man überwiegend der Anschauung zu, daß gegenwärtig biologische Methoden den chemischen vorzuziehen seien, aber die Entscheidung über die Wahl der Methode ist nicht gefallen. Das neuerdings sich geltend machende Bestreben, die Untersuchung von Heilmitteln vermittels biologischer Methoden international zu regeln, hat dem Kampf der Meinungen neue Nahrung zugeführt. Der Kampf wird vermutlich erst dann sein Ende finden, wenn es gelungen sein wird, die Gehaltsbestimmung der Digitalisglykoside durch chemische oder physikalische Methoden auf eine exaktere Grundlage zu stellen, als es bei den biologischen Methoden möglich ist. Alle bisher angegebenen chemischen oder physikalischen Wertbestimmungsmethoden haben versagt. Über die Leistungsfähigkeit der neuesten, von Knudson und Dresbach[1]) angegebenen Methode berichten die folgenden Ausführungen.

Allgemeiner Gang der kolorimetrischen Methode: 5 ccm Digitalismacerat von bestimmter Konzentration werden mit 15 ccm Wasser verdünnt, mit 2.5 ccm 10%iger Bleizuckerlösung versetzt, auf 25 ccm aufgefüllt und filtriert, 12.5 ccm des Filtrates werden nach Zusatz von 1.25 ccm einer 10%igen Na_2HPO_4-lösung auf 25 ccm ergänzt und filtriert. Je 5 ccm des Filtrates und einer 0.532%igen K-Strophanthinlösung werden mit je 5 ccm einer Lösung von pikrinsaurem Natrium (95 ccm 1%ige Pikrinsäurelösung mit 5 ccm 10%iger Natronlauge) gemischt. Nach 20 Minuten erfolgt der kolorimetrische Vergleich in einem Keilkolorimeter.

Die Verwendung von Pikrinsäure zum Nachweis von Digitalisglykosiden ist allerdings schon älteren Datums[2]). Wie weit sich mit ihrer Hilfe Glykoside im Digitalisblatt mikrochemisch nachweisen lassen, hat Wasicky[3]) festzustellen versucht. Doch zeigte sich schon hierbei, daß der Reaktion keine große Bedeutung für diesen Zweck zukommen kann, da sie durch den Zuckerteil bedingt sein mußte. Eindeutig ergibt sich diese Tatsache aus nachstehenden Versuchen:

---

[1]) Knudson und Dresbach, Journ. Pharm. and Exp. Therapeut. **20**, 205 (1922).

[2]) Baljet, Pharmaz. Weekbl. 55, 457 (1918).

[3]) R. Wasicky, Biochem. Zeitschr. **113** (1921).

1 g fein gepulvertes K-Strophanthin wurde mit ca. 20 ccm kochender 1%iger Salzsäure 2 Std. unter Rückflußkühlung gekocht. Das abgeschiedene, dann mit Chloroform ausgeschüttelte Strophanthidin wurde viermal aus Methylalkohol umkristallisiert, schließlich mit kaltem Wasser gewaschen. Die letzten Waschwässer reagierten nicht mit Pikrat, ebensowenig lieferte die alkoholische Lösung des Strophanthidins die Pikratfärbung. Die zuckerhaltige, wässerige Lösung wurde nach dem Verjagen des Chloroforms solange der Hydrolyse unterworfen, bis kein bitterer Geschmack vorhanden war. Nunmehr färbte sich die Flüssigkeit mit alkalischer Pikrinsäurelösung intensiv rotorange.

0.05 g Digitoxinum purum Merck wurden mit 2.5 ccm eines Gemisches von 100 ccm Alkohol (50%) und 1 ccm Salzsäure vom spez. Gewicht 1.19 30 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Die sorgfältig neutralisierte Flüssigkeit wurde kolorimetrisch und biologisch (Methode Pick-Wasicky) mit einer gleichkonzentrierten Digitoxinlösung verglichen. Die Intensität der Pikrinsäurefärbung des Spaltungsgemisches und der entsprechend konzentrierten Digitoxinlösung war annähernd gleich. Dagegen war die siebenfach größere Dosis Spaltungsgemisch, bezogen auf die tödliche Dose Digitoxin, noch immer unwirksam. Ähnlich verhielt sich ein Digitalismacerat, das in seiner Wirkung nach dreiwöchigem Stehen vollständig zurückgegangen war. Die Pikratreaktion aber noch immer in voller Intensität zeigte. Die annähernd gleiche Farbintensität ist natürlich nur eine zufällige, da ja auch Veränderungen in den Zuckern und Kohlehydraten und anderweitige Umsetzungen, die das Resultat beeinflussen könnten, stattgefunden haben.

Andere herzwirksame Drogen verhalten sich gegenüber Pikrinsäure ähnlich wie Digitalis, wie Versuche mit Adonis, Convallaria und Nerium oleander erwiesen. Schon der einfache Vergleich zwischen Farbintensität bei Strophanthin und Digitoxin einerseits und biologischer Wirkung andererseits läßt erkennen, daß irgendwelche Schlüsse auf den Wirkungsgrad der Herzdrogen aus der kolorimetrischen Bestimmung nicht zu ziehen sind. Da die Pikratfärbung durch den Zucker bedingt ist, so kann es nicht auffallen, daß auch andere Drogen, die keine herzwirksamen Glykoside enthalten, mit Pikrinsäure Verfärbungen wie das Digitoxin liefern. Es wurden zu diesem Zwecke die Blätter von Mentha piperita, Citrus aurantium, Bucco und Ruta graveolens geprüft. Sie alle gaben die Pikrinsäurefärbung. Es steht daher nicht zu erwarten, daß die kolorimetrische Bestimmung brauchbare Werte, die wirksamen Glykoside betreffend, ergibt. Nachstehende Tabelle berichtet über vergleichende Versuche, bei denen verschiedene Digitalismuster biologisch und kolorimetrisch untersucht wurden.

Des weiteren wird die Unzulänglichkeit der Methode auch durch Versuche veranschaulicht, in denen Digitalispflanzen nach mehrstündiger Verdunklung und nach Besonnung biologisch und kolorimetrisch untersucht wurden. Nach der Verdunklung war der Wert der Farbintensität sogar ein höherer, während die Wirksamkeit auf die Hälfte zurückgegangen war.

Tabelle 1.

Droge	Wirksame Froschdosis in g nach der Methode Pick-Wasicky	Kolorimeterwerte auf % Glykoside in den Auszügen berechnet mit verschiedenen Konzentrationen Alkohol 25%	70%	96%
1.	0,0003	0.22	0.16	0.16
2.	0.0004	0.10	0.14	0.12
3.	0.0005	0.14	0.16	0.08
4.	0.0007	0.16	0 16	0.16
5.	0.0008	0.18	0.16	0.08
6.	0.0009	0.14	0.14	0.08
7.	0.0012	0.12	0.14	0.08
8.	0.0013	0.12	0.14	0.08
9.	0.0014	0.12	0.14	0.08

Eine Parallelität zwischen Wirkung und Kolorimeterwerten besteht somit in gar keiner Weise.

Liegt jedoch ein Reinglykosid vor, dann eignet sich die Methode ausgezeichnet zur quantitativen Bestimmung der Substanz. Es wurden Lösungen von Digitoxin in verschiedenen Konzentrationen hergestellt, mit der alkalischen Pikrinsäurelösung gefärbt und mit der Testlösung verglichen. Es zeigte sich, daß immer derselben Anzahl von Teilstrichen des Kolorimeters die gleiche Menge von Glykosid entsprach.

Man kann dahin zusammenfassen, daß die Methode nach Knudson und Dresbach in der gegenwärtigen Form nur gestattet, Reinglykoside der Digitalis, selbstverständlich auch andere Glykoside, zu bestimmen. Zur Untersuchung der Digitalisdroge wäre sie erst dann brauchbar, wenn es durch eine einfache Methode gelänge, die herzwirksamen Glykoside so weit zu isolieren, daß andere die Färbung störende Substanzen nicht mehr vorhanden sind.

Von den anderen bisher vorgeschlagenen chemischen oder physikalischen Prüfungsmethoden genießt nur noch die Methode nach Keller-Tromme[4]) ein gewisses Ansehen. Es ist jedoch wohlbekannt, daß der Rohdigitoxingehalt, nach dieser Methode bestimmt, und biologischer Wert vollständig disparate Ergebnisse liefern. Nachstehende Tabelle einer Versuchsreihe veranschaulicht dies:

Tabelle 2.

Droge	Wirksame Froschdosis in g nach der Methode Pick-Wasicky	Digitoxingehalt nach Methode Keller-Fromme in %
1.	0 0003	0.25
2.	0.0004	0.26
3.	0.0005	0.35
4.	0 0007	0.23
5.	0.0008	0.21
6.	0.0009	0.28
7.	0.0012	0.20
8.	0.0013	0.18
9.	0.0614	0.28

[4]) Siehe Schmidt, Pharm. Chem. 2, 2034 (1923).

Die biologischen Wertbestimmungsmethoden der Digitalis sind zusammenfassend im Thomsschen Handbuch[5]) behandelt und es wird auf diese Darstellung verwiesen. Es seien nur die Prinzipien dieser Methoden hervorgehoben. Wie jede andere Wertbestimmungsmethode sucht auch die biologische ein Urteil über den in einem Präparat vorhandenen Gehalt anwirksamen Stoffen zu gewinnen. Bei der Digitalis wird die Prüfung durch den Umstand erschwert, daß mehrere untereinander ungleich wirksame Glykoside vorhanden sind, überdies in Betracht zu ziehen ist, daß durch Zuckerabspaltung und Aufspalten des Lactonringes im zuckerfreien Anteil des Moleküls die Wirksamkeit herabgesetzt wird. Es scheint nun, daß bei den meisten, wenn nicht bei allen bisher verwendeten biologischen Bestimmungsmethoden für praktische Zwecke brauchbare Resultate erhalten werden, vorausgesetzt, daß sorgfältig gearbeitet wird. Da aber bei den unterschiedlichen Extraktionsmethoden sicher verschiedene Glykosidanteile in Lösung gebracht werden, so muß man annehmen, daß die Schwankungen im Verhältnis der einzelnen Fraktionen der wirksamen Digitalissubstanzen zueinander im allgemeinen nicht über die Fehlerbreite, welche den biologischen Methoden an und für sich zukommt, hinausgehen. Man wird daher als allgemein anzuwendende Methoden jene vorziehen, die durch einfache Ausführung sonst mögliche Fehlerquellen vermeiden lassen. Gegenwärtig prüft man gewöhnlich die Digitalis nach Hatcher-Brody[6]) an der Katze oder nach einer der Methoden am ganzen Frosch. Bei den letzteren geht man von wässerigen oder alkoholischen Extrakten aus und wertet das Reaktionsende (Kammerstillstand oder Tod) nach einer bestimmten Zeit, die zehn Minuten bis mehrere Stunden betragen kann[7]). Bei den zahlreichen Untersuchungen, die in unserem gleichen Ergebnisse kommen können; das heißt das Verhältnis der Wirkungsintensitäten mehrerer gleichartiger Präparate, zum Beispiel mehrerer Muster von Folia Digitalis, wurde von den verschiedenen Methoden für den praktischen Bedarf ausreichend konstant angegeben. Aus den Versuchsprotokollen sei eine solche Untersuchungsreihe angeführt. Zum Vergleiche wurden in diesem Falle die Methoden nach Hatcher-Brody, nach Straub und nach Pick-Wasicky herangezogen.

Nach der Methode von Hatcher-Brody[8]) werden Katzen von 2000 bis 3000 g Gewicht in Äthernarkose auf das Operationsbrett aufgebunden, tracheotomiert und künstliche Atmung mit Äthernarkose eingeleitet. Blutdruckschreibung in üblicher Weise mit einem Hg-Manometer aus der Carotis. Injektionskanüle in die Vena iugularis externa. Es wird dann aus einer graduierten Bürette unter

[5]) R. Wasicky in Thoms Handbuch der praktischen und wissenschaftlichen Pharmazie, II, 646 (1925).

[6]) Hatcher und Brody, The biological standardization of drugs; Journ. of Pharm. 82, 360 (1910).

[7]) Über die Gesichtspunkte, welche für die Beurteilung der verschiedenen Methoden maßgebend sind, siehe bei Thoms l. c.

Institute mit Digitalis durchgeführt worden sind, hat es sich immer wieder gezeigt, daß wir nach verschiedenen Methoden zum praktisch

[8]) Hatcher-Brody, l. c.

Druck von Paraffinum liquidum as einer Mariottschen Flasche ein auf 37° (Körpertemperatur) gebrachtes halbprozentiges Infus, dessen Darstellung weiter unten beschrieben wird, in die Vena iugularis ext. mit einer derartigen Schnelligkeit einlaufen gelassen, daß der Tod des Tieres frühestens nach 30 Minuten und spätestens nach 60 Minuten eintritt. Der Blutdruck wird auf einem Schleifenkymographion geschrieben, der Eintritt des Todes (Blutdruckabfall) festgestellt und die verbrauchte Infusmenge in der Bürette abgelesen. Die Anzahl der verbrauchten Kubikzentimeter Infus wird in Kubikzentimeter pro Kilogramm Katze berechnet und angegeben. Nach dem Tode des Tieres wird dasselbe seziert und schwangere sowie kranke Tiere ausgeschaltet, das heißt diese Versuche werden verworfen. Zur Bestimmung einer Droge werden mindestens drei Versuche vorgenommen und das Mittel aus diesen gezogen. Bereitung des halbprozentigen Infuses nach der holländischen Pharmakopöe: 1 g fein gepulverte und gesiebte Digitalisblätter werden in einer porzellanenen Büchse mit 200 ccm destilliertem Wasser übergossen und auf de mWasserbade unter ständigem Rühren (damit nichts am Rande eintrocknet) auf 90° erhitzt. Bei dieser Temperatur werden sie 15 Minuten gelassen, dann koliert und mit Kochsalz auf 0.9%, das heißt isotonisch gebracht.

Bei der Methode von Straub[9]) werden 1 g fein gepulverte und gesiebte Digitalisblätter im Soxletschen Extraktionsapparat mit 25 ccm absolutem Alkohol durch 12 Stunden auf dem Wasserbade extrahiert, das endliche Extrakt im Meßkolben mit Wasser auf 50 ccm gebracht. Von diesem Extrakte werden pro 20 g Rana temporaria 0.5 ccm in den Bauchlymphsack injiziert und müssen den Tod des Tieres herbeiführen. Größere und kleinere Frösche erhalten ihrem Gewichte entsprechend mehr oder weniger. Den Titer des 2%igen Digitalisauszuges, von dem 0.5 ccm 20 g Frosch, d. h. 0.025 ccm 1 g Frosch töten, bezeichnet man mit 40 Froschdosen für ein Kubikzentimeter oder mit 2000 F. D. (Froschdosen) für 50 ccm Extrakt = 1 g Digitalis. Der wirkliche Digitalistod des Tieres wird durch die Besichtigung des Herzens erkannt, wobei die Kammer systolischen Stillsand zeigen soll. Die injizierte Menge Flüssigkeit soll 1 ccm nicht überschreiten.

Die Methode Pick-Wasicky[10]) arbeitet derart, daß die luftgetrockneten Blätter pulverisiert, evtl. noch gesiebt werden; von diesem Pulver werden 0.5 g mit 10 ccm 25 Vol % Alkohol angesetzt und unter öfterem Umschütteln 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wird das Extrakt zentrifugiert und das zentrifugierte Extrakt als Ausgangslösung für die Injektion und die weiteren Verdünnungen benützt. Es werden 0.015 ccm der Flüssigkeit pro Rana Esculenta (nur Männchen) in den Brustlymphsack injiziert und nach 2 Stunden das Herz freigelegt und der Zustand notiert. Der Titer — als solcher wird die Dosis angenommen, bei der nach 2 Stunden, die Kammer systolischen Stillstand zeigt — wird in Gramm Digitalis pro Gramm Frosch angegeben, und zwar soll er

---

[9]) Fühner und Straub, Deutsch. Med. Wochenschr. 1016 (1918) und M. Med. Wochenschr. 513 (1917).

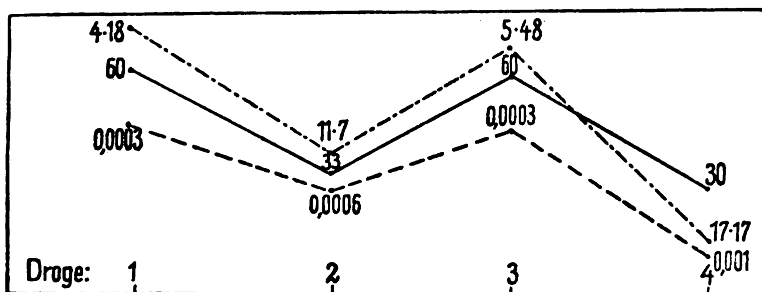
[10]) Pick-Wasicky, Wiener Med. Wochenschr. 6 (1917).

bei einer guten Droge 0.0003 g Digitalis pro Gramm Frosch betragen. Für die Praxis jedoch wird die Dosis von 0.0005 g als jene eines „Normalblattes" zu empfehlen sein.

Nachstehend zeigen eine Tabelle und eine graphische Darstellung die mit diesen drei Methoden an verschiedenen Digitalissorten gewonnenen Resultate:

Tabelle 3.

Droge	Pick-Wasicky	Straub	Hatcher-Brody
1.	0.0003 g Dig. pro g Frosch	60 F. D. in 1 ccm	4.18 ccm pro kg Katze
2.	0.0006 g Dig. pro g Frosch	33 F. D. in 1 ccm	11.7 ccm pro kg Katze
3.	0.0003 g Dig. pro g Frosch	60 F. D. in 1 ccm	5.48 ccm pro kg Katze
4.	0.001 g Dig. pro g Frosch	30 F. D. in 1 ccm	17.17 ccm pro kg Katze



Kurve I.

Legende:

— — — — Methode Pick-Wasicky in Gramm Digitalis pro Gramm Rana esculenta.

———————— Methode Straub in Froschdosen (F.D.) pro 1 ccm Extrakt.

—·—·—·— Methode Hatcher-Brody in Kubikzentimeter pro Kilogramm Katze.

Die graphische Darstellung der Versuchsergebnisse veranschaulicht besonders gut die ziemliche Übereinstimmung der Wirkungsintensitäten. Bemerkt sei, daß wir zum Vergleich Blattpräparate aus im Korneuburger Versuchsgarten (bei Wien) gezüchteter Digitalis purpurea und der sehr wirksamen Digitalis lanata verwenden. Die Präparate, die von uns selbst stabilisiert werden, halten sich ausgezeichnet.

Da uns die Methode Pick-Wasicky am einfachsten durchzuführen zu sein scheint, kann ihre allgemeine Anwendung empfohlen werden.

Noch einfacher wäre eine andere Methode, bei welcher der Grad der Bitterkeit geprüft wird. Es scheint nämlich, als wenn die Intensität des bitteren Digitalisgeschmackes im wesentlichen durch die herzwirksamen Glykoside bedingt wäre. Ähnlich wie bei Bitterdrogen[11])

[11]) Hoyer und R. Wasicky, Pharm. Post 17, 145 (1918).

müßte ein Verfahren durchführbar sein, daß den eben noch wahrnehmbaren Bittergeschmack von verdünnten Digitalisauszügen bestimmt. Unter Anwendung von Vergleichspräparaten konnten wir, ausgehend von den stärksten Verdünnungen, in der Tat eine ziemlich gute Übereinstimmung zwischen Wirkungsgrad und Bitterkeit feststellen. Doch sind die Versuche noch nicht abgeschlossen. Übrigens läßt die Auseinandersetzung der Grundlagen für die biologische Wertbestimmung der Digitalis ersehen, daß eine chemische, für praktische Zwecke ausreichende Glykosidbestimmung sich ausarbeiten lassen muß. Versuche darüber sind im Gange.

Zusammenfassung.

1. Die kolorimetrische Bestimmungsmethode der Digitalispräparate nach Knudson-Dresbach ist in der jetzigen Ausführungsform als ungeeignete Wertbestimmungsmethode abzulehnen.
2. Die gut ausgearbeiteten mit dem ganzen Frosch oder mit der Katze arbeitenden Methoden sind in gleicher Weise brauchbar.
3. Für praktische Zwecke ist eine möglichst einfach durchzuführende Methode am Frosch zu verwenden. Es kann hierfür die Zweistundenmethode nach Pick-Wasicky empfohlen werden.

---

115. L. Vanino und O. Guyot:

Über das Citarin als quantitatives Reagens.

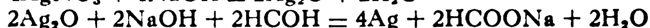
Eingegangen am 15. November 1925.

Das unter dem Namen „Citarin“ von den Elberfelder Farbwerken in den Handel gebrachte Arzneimittel ist bekanntlich das Natriumsalz der Anhydromethylencitronensäure und wurde im Jahre 1901 von W. Sternberg[1]) zuerst dargestellt, 1917 von Vanino[2]) in die Kolloidchemie eingeführt, und zwar zu Darstellungen von kolloidem Gold und Silber. Es zeigte sich dabei, daß das anhydromethylencitronensaure Natrium ein ausgezeichneter Kolloidator ist. Jüngst versuchten wir es als quantitatives Reagens für die Bestimmung von Silber- und Goldsalzen zu benutzen und teilen im nachstehenden das Resultat unserer Untersuchungen mit.

Silbersalzlösungen werden bekanntlich von Formaldehyd bei Gegenwart von starken Basen quantitativ nach folgendem Formelbild reduziert:



$$4AgNO_3 + 4NaOH = 2Ag_2O + 2H_2O$$



$$2Ag_2O + 2NaOH + 2HCOH = 4Ag + 2HCOONa + 2H_2O$$

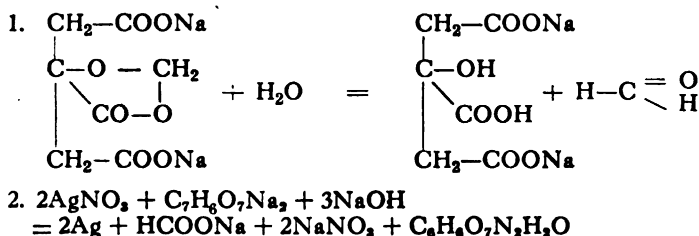
Da das Citarin durch Wasseraufnahme Formaldehyd abspaltet, lag der Gedanke nahe, dasselbe zu gleichen Zwecken zu verwenden, und in der Tat erfolgt die Abscheidung des Silbers auch beim anhydromethylencitronensaurem Natrium quantitativ.

---

1) D.R.P. 129 255.

2) Kolloid-Zeitschr. 20, 122 (1917).

Die sich dabei abspielende Reaktion kann durch die Gleichungen:



1. CH_2—COONa / C—O — CH_2 / CO—O / CH_2—COONa $+ H_2O =$ CH_2—COONa / C—OH / COOH / CH_2—COONa + H—C(=O)—H

2. $2AgNO_3 + C_7H_6O_7Na_2 + 3NaOH$
$= 2Ag + HCOONa + 2NaNO_3 + C_6H_6O_7N_2H_2O$

veranschaulicht werden.

Zur Ausführung der Analysen wurden $n/_{10}$ Silbernitratlösungen mit $n/_{10}$ Citarinlösungen und $n/_{10}$ Natronlauge versetzt, nach halbstündigem Erhitzen auf dem Wasserbade über Nacht stehengelassen, sodann durch Goochtiegel filtriert, ausgewaschen und bei 110—120° getrocknet.

Aus beiliegenden Analysen ergibt sich die Brauchbarkeit der Methode:

$^n/_{10}$ $AgNO_3$	$^n/_{10}$ NaOH	$^n/_{10}$ Citarinlösung	angew. Ag	gef. Ag	Differenz
10	15	10	0.1078	0.1084	+ 0.55 %
10	15	10	0.1078	0.1076	— 0.18 %
10	30	20	0.1078	0.1074	— 0.37 %
10	30	20	0.1078	0.1084	+ 0.55 %
10	30	20	0.1078	0.1076	— 0.18 %

Daß Goldchlorid durch Formaldehyd bei Gegenwart von starken Basen quantitativ gefällt wird, ist z. B. von Vanino und Hartl[1]) festgestellt worden. Auch Citarin eignet sich zur Fällung desselben.

Die Reaktion vollzieht sich nach folgendem Formelbild:



$$2AuCl_3 + 3NaOH + 3C_7H_6O_7Na_2 = 2Au + 3HCOONa + 6NaCl + 3C_6H_6O_7Na_2 + 3H_2O.$$

Die darüber angestellten Versuche ergaben folgende Resultate. Die Ausführung der Methode ist aus dem Vorhergehenden bereits ersichtlich.

100 ccm $AuCl_3$-Lösung = 0.09484 Au	$^n/_{10}$ NaOH	$^n/_{10}$ Citarin	gef. Au	Differenz
100	10	10	0.0946	— 0.2 %
100	10	10	0.0945	— 0.3 %
100	10	10	0.0948	— %

Die bisher unternommenen Versuche mit Wismutsalzen gaben bisher nicht die gewünschten Resultate. Dieselben werden fortgesetzt.

[1]) L. Vanino, Ber. 31, 1763 (1898) und 36, 3304 (1903).

Praktisch-pharmazeutischer Teil.

Willy Wobbe: Spezialitäten und Geheimmittel.

Aërosal

der Firma Aërosal G. m. b. H. in Berlin N 54, kommt unter großem Aufwand von Druckerschwärze als „bestes Mittel gegen alle Erkrankungen der Atmungsorgane“ in den Verkehr, Aërosal-Pulver scheint hautsächlich als Asthmamittel bestimmt zu sein, Aërosal-Grippe-Pulver dagegen gegen Grippe und Erkältung Anwendung finden zu sollen.

Woraus die Pulver bestehen, wird auch nicht andeutungsweise gesagt.

Aufbausalz Dr. Schröders

der Vitamin-Nährsalz-Gesellschaft m. b. H. in Hamburg 36, von dem „täglich zweimal eine Prise ein ganzes Leben Jugend“ geben soll und das in dem Umhüllungsaufdruck als „das Salz des Lebens“ bezeichnet wird, soll bei einer ganzen Reihe von Krankheiten, die aufgezählt werden, angewendet werden. Die Heilquellen von Nauheim, Ems, Salzbrunn, Wildungen, Vichy, Wiesbaden, Salzschlirf, Karlsbad, Marienbad, sollen in ihren wesentlichen Bestandteilen im Aufbausalz nachgebildet sein. Als Bestandteile werden Kali, Kalk, Kieselerde, Magnesium, Chlor, Fluor, Schwefel, Mangan, Eisen, Natron, Phosphor- und Kohlensäure gebunden an Alkalien, Citronensäure angegeben (! Berichterstatter).

Aurolumbal

der Firma Chemische Fabrik Imhausen & Co. in Witten an der Ruhr, ist ein fast unbegrenzt haltbares Goldsol, das in Jenaer Glasflaschen geliefert wird. Es soll zur Ausführung der Goldsolreaktion in der Spinalflüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) dienen, ist also kein Arzneimittel, sondern ein Reagens.

Bamsan

der Firma Fabrik chemisch-pharmazeutischer Präparate „Bavaria“ in Würzburg, ist eine stark gezuckerte Lösung von Glycerinophosphaten und Hypophosphiten des Eisens, Kalkes und Natrons „in Verbindung mit Citronensäure“ und einem Zusatz von Extractum Ivarancusae. Die wohlschmeckende und -riechende Flüssigkeit soll gegen Rachitis Anwendung finden.

Bariomyl

der Firma Chemische Werke Marienfelde in Berlin-Marienfelde, ist ein Tierheilmittel, und zwar soll es bei Kolik der Pferde subcutan zur Anwendung gelangen. Nach der „Tierärztlichen Rundschau“ handelt es sich um eine Lösung organischer Bariumsalze, von denen je 1.4 in 10 ccm gelöst sind.

Chiliphen-Tabletten

der Firma Titania-Präparate G. m. b. H., Chemische Fabrik, Heidelberg, enthalten nach Angabe der Darstellerin als wirksame Bestandteile Acetylsalicylsäure, Chinin, Lithium und Amido, womit wohl ein Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon gemeint sein dürfte. Die Tabletten sollen gegen Rheumatismus, Ischias, Gicht, Grippe angewendet werden, ferner sollen sie ein Vorbeugungsmittel gegen Erkältungskrankheiten bilden.

Chronat-Seife

der Firma „Chronat"-Seifen-Vertrieb G. m. b. H., soll ein Mittel zur sicheren Heilung der Hyperhidrosis sein. Nach den Ankündigungen soll die Seife „2.5% CrO_4 an Na nach einem geschützten Verfahren gebunden" enthalten.

D. D. D.

der D. D. D. Company in London (die Vertretung für Deutschland hat Schäfers Apotheke in Berlin W 62), ist ein Mittel gegen Hautkrankheiten, das Thymol, Acid. salicylicum, Acid. carbolicum, Butylchloral, Methylium salicylicum und Glycerin sowie Spiritus enthält.

Das Mittel ist seit langer Zeit in Amerika im Handel erhältlich.

Digiclarin

der Firma „Sanabo-Chinoin", Fabrik chemisch-pharmazeutischer Produkte G. m. b. H. in Wien I, ist ein nach besonderem Verfahren hergestelltes Erzeugnis aus Fingerhutblättern. Nach Angaben der darstellenden Firma ist es frei von Fermenten, Pektin, Gerbsäure, Kaliumsalzen und besonders von Digitonin und sonstigen Ballaststoffen und Saponinkörpern. Es enthält sämtliche therapeutisch wirksamen Stoffe der Droge.

Es kommt in zwei Formen in den Verkehr: als Flüssigkeit und fest in Tablettenform. Die Flüssigkeit kann sowohl innerlich eingenommen als auch äußerlich subcutan, intramusculär und auch intravenös eingespritzt werden. Sie ist so eingestellt, daß 1 ccm 0.1 Fol. Digital. titrat = 150 Froscheinheiten entspricht. Die Tabletten entsprechen je 0.05 Fol. Digital. titr. = 75 Froscheinheiten.

Gilosan

der Firma Dr. Gillig & Wegener, Fabrik chemisch-pharmazeutischer Präparate, Mainz, enthält Perubalsam, Pittylen, Propaesin, Thigenol, Wismutsubgallat und Eucerin. Die Zubereitung soll als „Spezialsalbe" gegen Hämorrhoiden angewandt werden.

Als lateinische Nebenbezeichnung wird „Unguentum analgeticum compositum" angegeben.

Gonabletten

der Firma Dr. Colman G. m. b. H., Berlin-Weißensee, enthalten Salol, Hexamethylentetramin, Bärentraubenblätter- und

Pichi-Pichi-Fluidextrakt, Salicylsäure und Pfefferminzöl. Das Mittel soll, wie der Name bereits andeutet, gegen Gonorrhöe Anwendung finden.

Heidelberger Kraftperlen

der Firma Titania-Präparate G. m. b. H., Chemische Fabrik, Heidelberg, sind versilberte Pillen, die nach Angabe der Firma Extr. Muira Puama, Yohimbin und Lecithin enthalten. Sie sollen gegen Neurasthenie und Arteriosklerose, Impotenz, Alterserscheinungen, Erschöpfungszuständen usw. angewendet werden.

Dr. Hübeners Lebens-Salz

der Firma Heinrich Lappe G. m. b. H., Düsseldorf, besteht nach dem Aufdruck auf der Verpackung aus „Natr. bicarb., Natr. et Kal. Sulfat.; Natr. clorid., (! Berichterstatter) Natr. et Magn. carbonat usw.". Es soll gegen mancherlei Leiden und Krankheiten sowohl als Heilmittel wie als Vorbeugungsmittel Verwendung finden. So sagt der Schachtelaufdruck u. a., daß es „nutzbar bei allen Geschlechtsleiden" sei, daß es „schützt vor Engbrüstigkeit, Schlagflüssen und Schlaflosigkeit, Kolik und Blähungen".

Wahrscheinlich um die Freiverkäuflichkeit „lt. ges. Verordnung" darzutun, ist eine lateinische Bezeichnung beigefügt „Sal. aqu. mineral. fact.".

Ichtholan

nennt die Ichthyol-Gesellschaft Cordes, Hormanni & Co., Hamburg, von ihr hergestellte Lanolin-Vaselinsalben mit 10, 20 und 50% Ammonium sulfoichthyolicum.

Die Bezeichnung „Ichtholan" genießt Warenzeichenschutz.

Imbak

der Firma Deutsche Imbak G. m. b. H., Frankfurt a. M., ist ein Milchpräparat, und zwar eine Yoghurtzubereitung, die sich durch eine besondere Milchsäurebakterienart auszeichnen soll. Das Mittel soll bei Darmleiden gebraucht werden.

Impra-Furunkulose-Pillen

des Institutes für Microbiologie, Saarbrücken, sind ein Mittel gegen Furunkel, die neben Süßholzwurzel und trockener gereinigter Rindergalle als wirksame Bestandteile abgetötete und aufgeschlossene Eitererreger verschiedensten Ursprungs, also gewissermaßen einen innerlichen Impfstoff enthalten. Der Zusatz von Rindergalle soll nach Landois antitryptische und nach Besredka resorptionsbeschleunigende Wirkung haben.

Kawagonkapseln

der Firma Dr. Colman G. m. b. H., Berlin-Weißensee, enthalten, wie die Firma angibt, im Stück Salol., Ol. Santali, Blennosan aa 0.1, Extr. Kawa-Kawa 0.03. Die Kapseln sollen gegen Gonorrhöe eingenommen werden.

Laxipharm

der Pharmarium G. m. b. H., Herstellung und Vertrieb chemisch-pharmazeutischer Präparate, Berlin S 59, besteht aus mit Kakao überzogenen Tabletten, die als Abführmittel dienen sollen. Als wirksame Bestandteile enthalten sie Tamarinden und Phenolphthalein. Der Gehalt an letzterem beträgt im Stück 0.12 g.

Neostrontan

der Firma E. Tosse & Co. in Hamburg 22, besteht aus zum innerlichen Gebrauch bestimmten Tabletten und aus einer intravenös einzuverleibenden 10- bzw. 20%igen Lösung. Die Tabletten enthalten „ein Additionsprodukt des bernstein- und milchsauren Strontiums", die Lösung Chlorbromstrontium. Als Anwendungsgebiet kommen neben allgemeiner Schmerzstillung die Behandlung schmerzhafter Gelenkserkrankungen und leichte Epilepsiefälle in Betracht.

Neura

der Firma Negociateur Aktiengesellschaft in Basel (Schweiz), besteht aus abgeteilten Pulvern, die gegen Dysmenorrhöe Anwendung finden sollen. Jedes Pulver enthält, wie die Firma angibt, Parasulfamidobenzoesäure und Coffeinum citricum aa 0.05, salicylsaures Amidopyrin und Phenacetin aa 0.2.

Nylofanol

ist der als Warenzeichen geschützte Name für die Phenylcinchoninsäure der Chemischen Fabrik Hoeckert, Michalowsky & Bayer Aktiengesellschaft in Berlin-Neukölln.

Oxykur

des Harrl-Laboratoriums, A. Wagemann in Bückeburg ist eine Calcium chloratum und Natrium silicicum enthaltende Zubereitung, die gegen Oxyuren Anwendung finden soll.

Pharmaform

der Firma Pharmarium G. m. b. H., Herstellung und Vertrieb chemisch-pharmazeutischer Präparate, Berlin S 59, ist ein Mittel zur Desinfektion der Mundhöhle. Es handelt sich um Tabletten, die im Stück 0.1 Formaldehyd mit „Saccharum aromaticum" verarbeitet enthalten sollen.

Phosjecorin „Zalewski"

der Firma A. Zalewski Aktiengesellschaft, Honnef am Rhein, ist ein 0.01% Phosphor enthaltender Lebertran. Nach Angaben der Firma soll das Erzeugnis haltbar und wohlschmeckend sein.

Im Handverkauf darf das Mittel nicht verabfolgt werden.

Sitase

der Firma Heinrich Schweitzer, Chemische Fabrik, Klein-Flottbeck bei Hamburg, ist ein Mittel gegen Blut-

armut, Bleichsucht, Erschöpfungszuständen, Nervenschwäche, ein Kräftigungsmittel bei und nach erschöpfenden Krankheiten, nach Blutverlusten und Operationen. Das Erzeugnis wird von der darstellenden Firma als „Lecithin-Nervennahrung" bezeichnet und besteht aus 10% Eier-Lecithin, 40% Kohlehydraten, 48% Eiweiß und 2% Kalk- und Nährsalzen.

Subtonin

der Firma „Sanabo-Chinoin" Fabrik chemisch-pharmazeutischer Produkte G. m. b. H., Wien I, soll gegen arteriellen Überdruck angewendet werden. Es handelt sich um Tabletten, die in zwei Abarten in den Handel gelangen. Die eine, Subtonin A, enthält Extrakte aus dem hinteren Teil der Hypophyse und der Thymusdrüse, Atropinsulfat, Theobromin-Natriumsalicylat, chloressigsaures Calcium und titriertes Digitalisblätterpulver. Im Subtonin B fehlt bei sonst gleicher Zusammensetzung das Digitalispulver. Beide Formen enthalten im Stück je 0.000125 Atropin.

Im Handverkauf darf Subtonin nicht abgegeben werden.

Sulfanthren

der „Alpine" Chemische Aktiengesellschaft in Kufstein, ist eine Schwefel-Teersalbe, bei der Steinkohlenteer zur Verarbeitung gelangt sein dürfte.

Testosan forte

der Firma „Sanabo-Chinoin", Fabrik chemisch-pharmazeutischer Produkte, G. m. b. H., Wien I, wird nach einem im Laboratorium der Firma ausgearbeiteten Verfahren aus tierischen männlichen Geschlechtsdrüsen hergestellt. In den Handel gelangt es in Form von Tabletten und Leimkapseln. Die Tabletten sind entweder verzuckert und enthalten in diesem Falle im Stück 0.25 reine trockene Drüse, während die nicht überzogenen Tabletten und die Leimkapseln der doppelten Menge Drüsensubstanz (0.5) entsprechen.

Titania-Abführ-Pillen

der Firma Titania-Präparate G. m. b. H., Chemische Fabrik, Heidelberg, enthalten nach Angabe der Firma Extr. Aloes, Extr. Rhei und Phenolphthalein.

Verzeichnis der aufgenommenen neuen Arzneimittel, Spezialitäten und Geheimmittel

---

Bücherschau.

Pharmazeutischer Kalender 1926. Herausgegeben von Ernst Urban. In drei Teilen. 55. Jahrgang (66. Jahrgang des Pharm. Kalenders für Norddeutschland). Berlin 1925, Verlag von Julius Springer.

Der ebenso bekannte wie unentbehrliche Pharmazeutische Kalender liegt wieder wie immer in junger und stattlicher Form vor uns. Der erste Teil enthält das Kalendarium und das pharmazeutische Taschenbuch, ferner in gewohnter Weise den Blüten- und Sammelkalender und eine Reihe Notizblätter.

Der zweite Teil, das Pharmazeutische Handbuch, enthält eine Originalarbeit von Ernst Urban über freigegebene und nicht freigegebene Arzneimittel, Hilfsmittel für Offizin und Laboratorium, Gesetzsammlung und Tarifwesen. Außerordentlich dankenswert ist die sorgfältige Durchsicht des Inhalts.

Der erste Teil der Gesetzsammlung, der in der letzten Zeit sich auf die wichtigsten reichsgesetzlichen Bestimmungen über den Apothekenbetrieb beschränkte, hat zunächst eine Erweiterung durch Aufnahme der für den Apothekenbetrieb in Betracht kommenden Opiumgesetzgebung erfahren und ist sodann auf die preußische Apothekenbetriebsordnung ausgedehnt worden, die nebst sämtlichen bis zum Abschluß des Kalenders vorliegenden Änderungen sowie allen ergänzenden und erläuternden Erlassen wiedergegeben ist. Dieser Teil des Kalenders enthält nunmehr eine Zusammenstellung der vollständigen Texte der wichtigsten reichsgesetzlichen und preußischen Bestimmungen über den Apothekenbetrieb, die für den praktischen Gebrauch in den Apotheken und zur Vorbereitung auf Prüfungen gute Dienste leisten wird. Besondere Sorgfalt ist ferner, wie stets, auf die Sammlung der im abgelaufenen Jahre ergangenen, auf das Apothekenwesen bezüglichen neuen reichs- und landesgesetzlichen Bestimmungen verwendet worden. Als Originalarbeit ist dem Pharmazeutischen Handbuch eine Übersicht über die gesamte zur Verordnung über den Verkehr mit Arzneimitteln außerhalb der Apotheken vorliegende Rechtsprechung unter dem Titel: „Freigegebene und nicht freigegebene Arzneimittel“ vorangestellt, der eine wünschenswerte Erneuerung früherer, inzwischen vergriffener Zusammenstellungen bietet.

Der dritte Teil enthält die Verzeichnisse der Medizinalbehörden und pharmazeutischen Standesvertretungen, ferner die pharmazeutischen Vereine,

Gesellschaften und Genossenschaften, Prüfungs- und Universitätswesen, Militärapotheken- und Versorgungswesen, Statistik, pharmazeutische und naturwissenschaftliche Zeitschriften und Apothekerverzeichnisse. Im Ortsregister ist die postalische Bezeichnungsweise der Orte berücksichtigt.

Der Pharmazeutische Kalender ist einer der größten und vollständigsten Fachkalender. Er enthält eine erstaunliche Fülle ebenso mühsamer wie nutzenbringender Arbeit und ist seit vielen Jahren der vertrauteste literarische Freund der Fachgenossen.

Illustrierter Ärztekalender 1926. Herausgegeben von Obermedizinalrat Dr. Gnant, Bibliothekar Dr. F. Gaub und Apotheker F. Frihl. Wissenschaftliche Verlagsanstalt Stuttgart und Gehe-Verlag m. b. H., Dresden. Preis 4 Mark.

Der 114 Kunstblätter mit erläuterndem Text enthaltende Kalender ist wie sein Vorgänger der Geschichte der Medizin und Pharmazie gewidmet. Er enthält Abbildungen aus Büchern und Handschriften vergangener Zeiten sowie auch Porträts berühmter Ärzte und Chemiker neuerer und neuester Zeiten, so von Ernst Bumm, Friedrich Trendelenburg, H. von Helmholtz, Louis Pasteur, Fritz Schaudinn und anderen. Im Sprechzimmer der Ärzte, in Apotheken- und chemischen Laboratorien und anderen entsprechenden Stellen der Medizin und Naturwissenschaften wird der Kalender willkommen sein.

Naturschutzkalender 1926. Herausgegeben im Auftrage der Ortsgruppe Groß-Hamburg des Vereins Naturschutzpark von W. Bode, Wilsede und C. Ritters, Hamburg, zum Besten des Naturschutzparkes in der Lüneburger Heide. Zu beziehen durch Carl Ritters, Hamburg 25, Bethesdastraße 61.

Ein Abreiß-Kalendarium bestehend aus einigen 60 Kunstblättern mit Abbildungen, zum Teil von ergreifender Schönheit. Wir möchten dem Kalender die Worte von August Prinzinger mit auf den Weg geben: „Wir sind überzeugt, die geistigen, gemütlichen und ethischen Gewinne aus der Verwirklichung des Gedankens eines Naturschutzgebietes sind so unermeßbar große und von der Zeit gebotene, daß hierfür kein erschwingliches Opfer zu groß erscheint. In der Rückkehr zur Natur, zu der Hochschätzung dieser Grundlage aller höheren Geistes- und Gemütsbildung liegt die Wiedergesundung und der wahre Fortschritt der Menschheit."

Die Heilkunde in der Geschichte und Kunst. Abreißkalender für Aerzte, 1926. Zusammengestellt und bearbeitet von Dr. Oskar Notnagel, Berlin. Idra-Verlagsanstalt G. m. b. H., Berlin-Britz, Riedelstraße 1—32. Preis 3 Mark.

Der obige Abreißkalender ist der größte der in der Januarnummer 1926 des „Archivs der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft" besprochenen. Er umfaßt nicht weniger als 170 Kunstblätter mit erläuterndem Text und bringt ein Stück medizinischer Kulturgeschichte zur Anschauung. Von pharmazeutischem Interesse sind besonders folgende Abbildungen: Teniers, der Alchimist, Titelkupfer aus einem alten Apothekenbuch, der Botanische Garten der Universität Leyden in früheren Jahrhunderten, eine Arzneiverordnung gegen die Pest, das chemische Laboratorium der Universität Altdorf, vermenschlichte Figuren aus einem mittelalterlichen Hortus sanitatis, eine Apothekenvisitation im 18. Jahrhundert, ein Spottbild auf die chemische Schule, Teufers, der Alchimist, Putten, Destillierofen bedienend, Darstellungen medizinischer Pflanzen und andere Abbildungen.

Der Kalender wird nicht nur in ärztlichen Sprechzimmern wie auch in Apotheken bei des Dienstes immer gleichgestellter Uhr Abwechselung und Anregung bringen.

Alchemistische Rezepte des späten Mittelalters. Aus dem Griechischen übersetzt von Otto Langercrantz. Berlin 1925. Verlag von Julius Springer. 22 Seiten.

Es ist stets „ein groß Ergötzen", sich in den Geist der Zeiten zu versetzen, besonders, wenn diese Zeiten dem dunkelen Drang nach Erkenntnis in einem der Stoffe gewidmet sind, der den Leserkreis des „Archiv und Berichte" eigens angeht. So sehen wir auch aus dem Inhalt des vorliegenden kleinen Buches aus dem dunkelen Gemisch von Mystizismus, Theosophie, Aberglauben und Experimentierfreudigkeit des Mittelalters schon gewisse Lichtstrahlen chemischer Fortschritte hervorleuchten, die wohl als Grundlagen späterer exakter Forschung angesehen werden können. Allerdings lassen so manche Artikel-Überschriften hiervon wenig vermuten. So lautet beispielsweise die erste Überschrift: „Anfang mit Hilfe Gottes des heiligen. Die Hilfsmittel, die Präparate und die zum Erwärmen der Gefäße dienenden Miste der Alchemie von Anfang bis Ende." Dann folgen Artikel über die Weißung des Kupfers, Herstellung von Gold, von Silber und Quecksilber, über Wässer zu allerhand Umsetzungen; Verfahren zur Darstellung des Crocus aus Eisen, zur Verleihung von Schwere, zur Darstellung von Zinnober, zur Reinigung von Metallen, zur Darstellung von Tartarus usw.

Goethe läßt Mephisto sagen: „Wer kann was Dummes, wer was Kluges denken, das nicht die Vorwelt schon gedacht?" Der Leser der obigen, mit dankenswerter Mühe geschaffenen, interessanten Arbeit wird selbst urteilen, wieweit dieser Ausspruch bei dem vorliegenden Gegenstande berechtigt ist.

Merck's Jahresbericht über Neuerscheinungen auf den Gebieten der Pharmakotherapie und Pharmazie. XXXVIII. Jahrgang, 1924. Darmstadt 1925, Verlag von E. Merck, Chemische Fabrik. 342 Seiten.

Die Größe der Arbeit, welche in den Merck'schen Jahresberichten enthalten ist, vermag nur der zu beurteilen, der einmal auf ähnlichem Gebiete tätig war. Der diesmalige Bericht handelt von Dionin, von Geh. Sanitätsrat Wolfberg, Breslau, von Präparaten und Drogen (rund 300 Seiten), worauf ein Inhaltsverzeichnis und ein Verzeichnis der Indikationen und ein Literaturverzeichnis folgen. Die Merck'schen Berichte werden von Pharmakologen wie praktischen Ärzten, Apothekern und Chemikern in gleich dankbarer Weise begrüßt und bilden eine unentbehrliche Quelle der Belehrung.

Lehrbuch der organischen Chemie. Von Dr. phil. Julius v. Braun, ordentl. Professor und Direktor des Chemischen Institutes der Universität Frankfurt a. M. Verlag von S. Hirzel, Leipzig 1925. 508 Seiten. Preis geb. 24 Mark. Berichterstatter: Th. Thimann.

Der Verfasser hat seine Vorlesung über organische Chemie zur Grundlage seines Werkes gemacht. Die Einteilung des Buches weicht von der bisher üblichen insofern ab, als nicht die alte getrennte Behandlung der acyclischen, cyclischen und heterocyclischen Reihe beibehalten worden ist, sondern es werden die Stoffe mit den gleichen in den organischen Verbindungen vorkommenden Gruppen in Kapitel zusammengefaßt und nebeneinander behandelt. In den 13 Kapiteln des allgemeinen Teiles ziehen in abwechselungsreicher Folge die Kohlenstoffderivate, aromatische und aliphatische, an dem Leser vorüber; es werden Verbindungen, die die gleichen Atome bzw. Atomgruppen enthalten, zusammengefaßt, ihre gemeinsamen Darstellungsarten angeführt, ihr gleiches chemisches Verhalten wird behandelt, auf Unterschiede aufmerksam gemacht und daran zahlreiche theoretische Erörterungen geknüpft.

So bringen die einzelnen Kapitel eine zusammenfassende Schilderung sämtlicher Arten von Hydroxylverbindungen, Carbonylverbindungen, Carboxylverbindungen, Nitroderivate usw.

Ein besonderer Abschnitt behandelt die heterocyclischen Verbindungen mit ihren zahlreichen Eigentümlichkeiten.

Der zweite Teil des Buches bringt diejenigen Verbindungen, die infolge ihres gemeinsamen Vorkommens in der Natur oder infolge verwandter Bauart zusammengehörige Gebiete bilden, Eiweißstoffe, Terpene, Farbstoffe. Ein besonders umfangreiches Kapitel ist auch zusammen mit den Alkaloiden den künstlichen Arzneimitteln gewidmet.

Den Schluß bildet ein kurzer Abriß der Entwicklung der organischen Chemie.

Für den Anfänger, für den ersten Unterricht auf dem Gebiete der organischen Chemie wäre es vielleicht zweckmäßiger, die bisherige Form und Gliederung der Lehrbücher beizubehalten; für denjenigen aber, der über die elementaren Kenntnisse auf diesem Gebiete verfügt und dieselben vervollkommnen will, ist das vorliegende Buch mit seinen zahlreichen anschaulichen Formeln und Ableitungen mit den leichtverständlichen Erklärungen feinerer Reaktionsvorgänge, mit den eingehenden theoretischen Folgerungen ein ausgezeichnetes Hilfsmittel, um dem Studium den richtigen Abschluß zu geben, und bei der Flüssigkeit seines Stiles wird es jedem, der der Entwicklung der organischen Chemie Interesse entgegenbringt, eine anregende Lektüre sein.

The undis covered Elements lighter than Hydrogen and heavier than the Argon analogues. Their periodicity. The retourn or apocatastasie of Elements. A study in theoretic and speculative Chemistry a contribution to chemical philosophy. By Prof. Theodore William Schaefer M. D. Paderborn 1925, Verlag von F. Schöningh. 62 Seiten.

Die Arbeit behandelt, wie der Titel besagt, die unentdeckten Elemente, die leichter als Wasserstoff und schwerer als das Argon sind. Ferner die ultragasischen oder ätherhomologischen Elemente, die mögliche Existenz von gasförmigen Elementen, die schwerer als Xenon sind, die philosophische Betrachtung der Materie, die innere Konstitution der Materie, die strukturelle Integrität und Stabilität der Materie, den Dualismus und Polymorphismus, die Dynamik des Äthers, Äther eine Vorstellung des Geistes, die Hindernisse des Fortschrittes in der wissenschaftlichen Untersuchung und ausgewählte Kapitel über chemische transcendentale kosmologische Ideen.

Exlibris deutscher Apotheker von Walther Zimmermann. Schwarzeck 1925. Verlag G. m. b. H. Dresden und Wissenschaftliche Verlagsanstalt G. m. b. H. Stuttgart. 200 Seiten mit 139 Abbildungen. Preis 6,50 Mk. Berichterstatter Fritz Unger, Berlin-Lichterfelde.

In der heutigen Zeit der Massenfabrikation von Büchern, in der soviel von der Besitzerfreude verlorengeht, ist alles zu begrüßen, was dahin zielt, die Freude am eigenen Buch wieder zu erwecken, so besonders der Gedanke, durch Aufnahme von Bucheignerzeichen, in denen sich das äußere wie innere Ich des Eigners spiegelt, dem Buch eine mehr persönliche Note zu geben und damit auch eine tiefere Anteilnahme am Geistesleben der Zeit zu dokumentieren.

In Anerkennung des kunstgeschichtlichen und kunstwissenschaftlichen Wertes der Exlibris entstand deshalb bald eine umfangreiche, teils nach Standes- teils nach Kunstgesichtspunkten geschriebene Literatur. In der nach Standesgesichtspunkten orientierten Literatur fehlte bisher eine Würdigung des Bucheignerzeichens aus pharmazeutischen Kreisen. Es ist deshalb ein großes Verdienst Walther Zimmermanns, mit dieser vielseitigen, wenn auch noch nicht immer auf sehr hohem künstlerischen Niveau stehenden Auswahl gezeigt zu haben, welch Interesse auch in Apothekerkreisen an dem eigenen Buch vorliegt, und damit einen Beleg für die Anteilnahme der deutschen Apotheker an über das die direkte Fachgebiet herausragenden Fragen gegeben zu haben. Die beigegebenen Erläuterungen, in denen der

Sinn der einzelnen Exlibris herausgeschält wird, bieten dem Leser eine Fülle von Anregungen, so daß es zu wünschen ist, daß das sehr gut ausgestattete Buch über den Kreis der Exlibrisfreunde hinaus die weitestgehende Verbreitung finden und zur Erhöhung der Freude am eigenen Buch beitragen möge.

Kristallseelen. Studien über das anorganische Leben von Ernst Haeckel. 3. Aufl. 1925. Alfred Kröner, Verlag, Leipzig. 5 teils mehrfarbige Tafeln, 70 Abbildungen im Text. 108 Seiten. Geb. 8 Mk. Berichterstatter: F. Unger, Berlin-Lichterfelde.

Durch die Entdeckung der flüssigen Kristalle ist nach Haeckel ein von ihm selbst, wie auch schon vor ihm von Goethe vorgeahnter Gedanke Wahrheit geworden, der Gedanke der fundamentalen Einheit aller Naturerscheinungen. Eine weitere Stütze fanden diese Ideen in den gleichzeitig mit dem Werk von Lehmann über die flüssigen Kristalle erschienenen Untersuchungen von Haberlandt und anderen über das Sinnesleben der Pflanzen und in der Aufstellung der Plastidentheorie nach Feststellung der oft bestrittenen Existenz von kernlosen Zellen. Es fallen damit alle nach Haeckels Ansicht künstlich aufgestellten Grenzen zwischen Tod und Leben, anorganischer und organischer Natur.

In der vorliegenden Schrift werden uns die einzelnen Formen der Kristalle, wie sie Haeckel unterscheidet, die Stereokristalle, Kollokristalle, Biokristalle und Rheokristalle oder flüssigen Kristalle erläutert; es wird uns das Entstehen, das Wachsen und die Lebenserscheinungen wie der Tod der Einzelkristalle und der Kristallvereinigungen vor Augen geführt. Die folgenden Kapitel unterrichten uns über die Lebensfunktionen der einfachsten auf dem Erdball lebenden Organismen ohne Zellkern und ohne eigentliche Organisation wie der Radiolarien mit ausgeprägter Organisation und führen uns dann in die Seele des Äthers, des Elektrons, Atoms, Moleküls ein und weiter über die Albumin- und Proteinseele zur Seele der Zelle der einfachst organisierten Lebewesen, zur Seele der höherorganisierten Tiere und Pflanzen und zur Seele des Menschen.

Es ist hier nicht der Ort, kritisch auf die einzelnen Theorien und die dagegen erhobenen Einwendungen einzugehen, zumal auch noch nicht genügend experimentelle Beweise vorliegen, um das Für und Wider definitiv festzulegen. Daß diese Schrift aber weitestgehende Anregungen zu neuen Forschungen gegeben hat und weiter geben wird, das wird auch in späteren Zeiten niemals vergessen werden. Schon um der daraus zu schöpfenden Anregungen ist diesem Buch eine Verbreitung über den Kreis der Haeckelfreunde hinaus zu wünschen. Besonders interessant an dieser textlich gegenüber den früheren Ausgaben unveränderten dritten Auflage sind drei neuaufgenommene bedeutsame Briefe Otto Lehmanns an den Verfasser.

Das Buch der Natur. III. Band, Der Mensch und die organische Natur. Von Dr. h. c. P. Erich Wasmann, S. J. und Dr. Sebastian Killermann. Regensburg, 1925. Verlagsanstalt von G. J. Manz, Buch- und Kunstdruckerei A.-G. München-Regensburg. Mit 1698 Illustrationen und 22 Kunstbeilagen und Farbenbildern. 1012 Seiten. Preis geb. 45 M. Berichterstatter F. Unger, Berlin-Lichterfelde.

Das auch von vielen anderen Seiten verfolgte Bestreben, die heutige Auffassung von der Natur und dem Naturgeschehen dem Laien, und besonders dem gebildeten Laien, in kurz zusammengefaßter, leichtverständlicher Form näherzubringen, ist sehr zu begrüßen, zumal die älteren Generationen nur wenig Gelegenheit hatten, in ihrer ersten Ausbildungszeit sich mit diesen Ideen vertraut zu machen. Eine große Gefahr liegt aber in derartig zusammenfassenden Werken, wenn, wie im vorliegenden Falle, das Buch von der wie selbstverständlich zu erwartenden rein objektiven Darstellungsweise

abweicht und eine scharf ausgesprochene Tendenz verfolgt, besonders wenn es diese durch Heranziehung eines großen Aufwandes von Literaturmaterial unter Anführung nahmhafter Gelehrter dem kritisch nicht genügend durchgebildeten Leser schmackhaft zu machen sucht, was dem Werk bei der sehr flüssigen Darstellungsweise und dem im gegebenen Rahmen folgerichtigen Vorgehen wohl auch häufig genug gelingen wird.

Das Werk folgt vollkommen den Prinzipien des metaphysischen Dualismus. Die gesamte Organisation der Lebewesen ist durch einen bewußt vorbedachten Zweck eines persönlichen Schöpfers zu erklären. Dementsprechend lehnt das Werk selbstverständlich die Entwicklungstheorien in der heutigen, von den meisten Naturwissenschaftlern anerkannten Auslegung ab, wenn auch eine in gewissen Grenzen verlaufende Entwicklung nicht absolut von der Hand gewiesen wird. Auf jeden Fall aber erfolgt die ganze Entwicklung nach einem, von einem persönlichen Schöpfer gegebenen Bildungsgesetz. Die Krone der ganzen Naturschöpfung ist den Worten der Genesis entsprechend der Mensch, für den auch nach Wasmann — sonst ein Anhänger des Entwicklungsgedankens — keine Entwicklung vom Unvollkommenen zum freien, vernunftbegabten Wesen in Frage kommt. „Der Mensch steht in seinem Kulturzwecke über der Naturordnung, während alle Tiere bis zum höchsten Menschenaffen Glieder einer Kette sind im biologischen Gleichgewichtssystem der gemeinschaftlichen Zweckmäßigkeit." Alle Errungenschaften der Naturwissenschaften, die nach Ansicht der Herausgeber vielfach so schmählich zur Bekämpfung des Christentums angewendet worden sind, sind zu einer Theodicee, wie auch der Untertitel sagt, verarbeitet. Alle bisherigen, einen persönlichen Schöpfer ausschaltenden Theorien seien unlogisch, nicht befriedigend und nicht zur Erkenntnis führend. Nur in Verbindung mit dem Glauben an einen persönlichen Schöpfer sei eine befriedigende, harmonische Weltanschauung zu erreichen.

Es ist hier nicht der Ort, näher auf diese Theorien einzugehen, besonders da gegen die mystische Teleologie wie den hier oft zum Beweis herangezogenen Vitalismus und Neovitalismus genügend Streitschriften geschrieben sind.

Einen großen Vorzug muß man aber diesem Werke zugestehen. Es führt, wie kaum ein anderes Werk, eine ungewöhnliche Menge von Autoren und Tatsachen an, und hebt aus allen einschlägigen Gebieten das Wissenswerte heraus.

Es bespricht unter Heranziehung eines großen Literaturmaterials die bisher aufgestellten naturphilosophischen Theorien, den Individualismus in der Natur, die materialistische Auffassung der Natur, wobei auch die neuesten Arbeiten von Mez, Wettstein u. a. nicht unberücksichtigt bleiben. In dem darauf folgenden botanischen Teil geht der Verfasser ziemlich eingehend auf die morphologischen und physiologischen Tatsachen ein, führt dabei auch die Arbeiten von Willstätter über die Kohlensäureassimilation und von Fischer über das Eiweiß an, wobei aber niemals Tatsachen, die die materialistische Auffassung unterstützen könnten, zu sehr in den Vordergrund gerückt werden, meist sogar versucht wird, diese Angaben durch andere Literaturstellen zu widerlegen. Ungewöhnlich für ein wissenschaftliches Werk ist in dem botanisch-systematischen Teil die häufig poetisch ausgeschmückte ästhetische Würdigung der Pflanzengruppen und die christliche Symbolik.

In gleicher Form bearbeitet, folgt die Besprechung der Anatomie und Physiologie der Tiere wie des Menschen, unter besonderer Berücksichtigung der Fragen hinsichtlich der Intelligenz der Tiere. Daran reiht sich, auch mit Anführung von symbolischen Erwägungen und Betrachtungen über das moralische Verhältnis der Tierwelt zum Menschen die Aufzählung der Tierstämme und ihrer bekannteren Vertreter. Zum Schluß wird eingehend auf die Formen des menschlichen Körpers und im Zusammenhang damit auf

die Affentheorie, auf die menschlichen Rassen und auf allgemein biologische Fragen, wie Bau und Tätigkeit der Zelle, Entwicklung des Organismus, Vererbung und Neubildung von Individuen eingegangen. Aus dem Rahmen des Buches ragt eine sehr gründliche Beschreibung der Lebensweise der Ameisen und Termiten von dem bekannten Ameisenforscher P. Erich Wasmann.

Der deutsche Wald. Mit zahlreichen Abbildungen und Tafeln. Von M. Fuesgen. Dritte neu durchgesehene und vermehrte Auflage. Leipzig 1925. Quelle & Meyer. 176 Seiten. Preis 2,80 Mark. Berichterstatter: Rothe, Friedenau.

Die dritte Auflage bringt nicht nur Erweiterungen, wie ein Kapitel über ausländische Holzarten, sondern auch Streichungen (wie die des ehemals neunten Kapitels), die nach Angabe des Neuherausgebers durch den Verlust der Reichslande und der Kolonien notwendig geworden sind. Vielleicht darf man die Frage aufwerfen, ob insbesondere die erstere Streichung, von der eins der gelungensten Kapitel der ersten Auflagen betroffen wird, wirklich erforderlich war, zumal da sich im übrigen die Darstellung keineswegs auf den deutschen Wald innerhalb der gegenwärtigen Reichsgrenzen beschränkt; so werden z. B. die Alpen des öfteren herangezogen, ja sogar französische Beispiele werden zweimal erwähnt. Gerade in einem Buche wie diesem, das es sich zum Ziel gesteckt hat, die Liebe zum Walde und zur Heimat zu wecken, wäre es sicherlich nicht als störend empfunden worden, wenn die genannte Streichung unterblieben wäre. — Bezüglich des Registers der lateinischen Pflanzennamen läßt sich sagen, daß die lateinisch-deutsche Anordnung vielleicht noch wertvoller wäre, als die hier gewählte deutsch-lateinische; erstere wäre besonders geeignet, interessierten Laien das Verständnis einschlägiger Fachwerke zu erleichtern.

Wer sich in den Genuß setzen will, den eine vertiefte Kenntnis der Natur hier wie überall gewährt, wird jedenfalls gern zu dieser Neuauflage, in der die wesentlichen Vorzüge der früheren erhalten sind, greifen. Die Anschaffung wird wesentlich erleichtert durch den im Verhältnis der guten Ausstattung niedrig zu nennenden Preis.

Die kinetische Katalyse. Von Alfred Schmid, Basel. Mit 9 Textabbildungen. Stuttgart 1925. Verlag von Ferdinand Enke. 44 Seiten. Preis geheftet 3 Mark.

Der Verfasser definiert die Katalyse als die Beschleunigung eines Vorgangs, der an sich sehr langsam oder nicht vor sich geht, der aber aus thermodynamischen Gründen vor sich gehen könnte, d. h. exotherm ist. In den ersten beiden Kapiteln seiner Schrift sind die grundlegenden Auffassungen über eine chemische Reaktion und die Wertung eines Katalysators festgelegt und das bei einer Theorie zu berücksichtigende Tatsachenmaterial entwickelt. Im dritten Kapitel wird eine Theorie der kinetischen Katalyse aufgestellt. Das vierte Kapitel handelt von der katalytischen Theorie der Überspannung, womit Verfasser die Mehrspannung bezeichnet, die zum Stromdurchgang notwendig ist. Das fünfte Kapitel endlich handelt von der Eingliederung der kinetischen Katalyse in das Gesamtgebiet der Katalyse. Hier entwickelt er u. a., daß die kinetische Katalyse, d. h. als Wirkung der thermischen Agitation des Katalysators auf die thermische Agitation des Katalysators auf die thermische Agitation einer Reaktionskomponente unter der Bedingung, daß die anfänglichen Energieverhältnisse wiederhergestellt werden, sehr verbreitet ist. Hauptzweck der Arbeit war, die kinetische Katalyse an Hand des bestmöglichen Tatsachenmaterials zu untersuchen. Die Schrift ist das Resultat der Arbeiten des Verfassers mit der Diffusionsgaselektrode.

Die hohe Bedeutung der katalytischen Studien für die Praxis ist bekannt. Auch die vorliegende Arbeit dürfte geeignet sein, den damit beschäftigten Chemikern entsprechende weitere Richtlinien zu geben.

Die Tierwelt in Heilkunde und Drogenkunde. Von Hjalmar Broch. Übersetzt aus dem Norwegischen, mit 20 Abbildungen. Berlin 1925, Verlag von Julius Springer. 90 Seiten.

In den größeren pharmakognostischen Lehrbüchern findet sich zwar stets auch eine Abteilung über die aus dem Tierreiche stammenden Drogen, eine Zusammenfassung wie die vorliegende dürfte aber, soweit dem Berichterstatter bekannt ist, nicht existieren. Denn diese besitzt eine bemerkenswerte Eigenart. Sie ist in erster Linie physiologisch eingestellt, wie bereits aus der Einleitung hervorgeht, die dem Bau und der Funktion der Zelle, den Geweben und Organen gewidmet ist. Besondere Betonung verdient auch der Umstand, daß die der Organotherapie dienenden Stoffe im Text berücksichtigt sind. Die Bearbeitung erstreckt sich auf folgende Lebewesen: Einzellige Tiere (Protozoen), mehrzellige Tiere (Metazoen), Schwämme (Spongien), Hohltiere (Coelenteraten), Würmer (Vermes), Weichtiere (Mollusken), Gliedertiere (Arthropoden) und Wirbeltiere (Vertebraten). Dann folgt eine kurze Charakteristik der animalischen Drogen und zum Schluß eine Abhandlung über Drüsen und innere Sekretion und einige Präparate, die aus innersekretorischen Organen stammen.

Man kann die kleine Broschüre als eine Art physiologischer und hygienischer Zoologie bezeichnen. Sie ist geeignet, das Verständnis für die Beziehungen der Vorgänge im tierischen Organismus zur Therapie zu wecken und zu befestigen und ist besonders den Studierenden der Pharmazie zur Erwerbung dieser Kenntnisse zu empfehlen.

Chemische Technologie des Wassers. Von W. Olszewski. Mit 12 Figuren. Berlin und Leipzig 1925, Verlag von Walter de Gruyter & Co. 138 Seiten in Taschenformat. Mit 42 Abbildungen.

Wie der Titel sagt, behandelt das Buch nur einen Teil der Ökologie des Wassers, aber einen sehr wichtigen und zeitgemäßen. Das Bändchen soll zu den in der Sammlung Göschen erschienenen Werken: Haselhoff, Wasser und Abwässer, Band Nr. 475, und Weihrauch, Die Wasserversorgung der Ortschaften, eine Ergänzung bilden. Die Arbeit verfolgt das Ziel einer Wasserreinigung, die Flüsse, Seen und Teiche sowie das Grundwasser möglichst rein zu halten und die Stoffe, die das Wasser im Kreislaufe des Haushaltes der Natur und im Kreislaufe über den menschlichen Haushalt und den Fabrikbetrieb aufgenommen hat, so weit zu entfernen, daß ein hygienisch einwandfreies Trink- und Brauchwasser erzielt wird. Demgemäß bezieht sich der Inhalt zunächst auf die allgemeinen Eigenschaften des Wassers, worauf der übrige Teil der Abwässerbeseitigung und Wasserversorgung (Abwässer, oberirdische Gewässer-Vorfluter, Schwimmbeckenwasser, Trinkwasser und Brauchwasser für gewerbliche Zwecke) gewidmet ist. Alles ist mit der Gründlichkeit eines reichen Erfahrungsschatzes des Verfassers als Vorsteher der städtischen Wasserwerke in Dresden bearbeitet. Ein recht nützliches Buch, das besonders auch den in städtischen Verwaltungen tätigen Apothekern gute Dienste leisten wird.

Wissenschaftlicher Teil.

108. L. Vanino und O. Guyot:

Über Salze der Anhydromethylencitronensäure.

Eingegangen am 15. November 1925.

Die Zahl der dargestellten Salze genannter Säure ist gering. Das Quecksilber- und Magnesiumsalz finden wir nur dem Namen nach in einer Patentschrift[1]) angegeben, genauere Untersuchungen liegen von Silber-[2]) und Wismutsalz[3]) vor, noch nicht veröffentlicht sind die experimentellen Befunde von Vanino und M. Scheible über das Kupfersalz.

Wir stellten deshalb systematische Fällungsversuche an, deren Ergebnis in Form beifolgender Tabelle veranschaulicht wird. Die Reaktionen wurden mit möglichst konzentrierten wässerigen Lösungen von Citarin und dem betreffenden Salz in der Kälte ausgeführt.

Angewandtes Salz	Fällungserscheinungen	Bemerkungen
$AgNO_3$	weißer Niederschlag	
$CuSO_4$	grüner Niederschlag	Im Überschuß von Citarin löslich, beim Kochen für sich beständig, auf Zusatz von Lauge Kupferabscheidung.
$BeCl_2$	sofort dicker weißer Niederschlag.	Wird bald eine durchsichtige zähe Masse.
$MgSO_4$	kristallinische Abscheidung nach kurzer Zeit.	
$CaCl_2$	nach längerem Stehen kleinkristalliner Niederschlag	
$SrCl_2$	allmählich amorpher Niederschlag	
$BaCl_2$	sofort starke amorphe Fällung	
$ZnSO_4$	allmählich starke kristallinische Abscheidung	
$CdSO_4$	sehr langsame kristallinische Abscheidung	
$HgNO_3$	weißer Niederschlag	In großem Überschuß von Citarin löslich; bei sehr langsamem Kochen Reduktion.
$Hg(NO_3)_2$	weißer Niederschlag	In großem Überschuß von Citarin löslich; wird beim Kochen nicht reduziert.

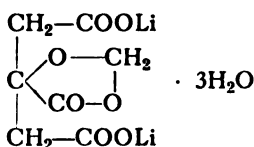
[1]) D.R.P. 129 255, Friedländer, B. I, 85.

[2]) W. Sternberg, Pharm. Ztg. 46, 1004 (1901).

[3]) Z. Vanino und F. Mußgnug, Archiv d. Pharm. 257, 267 (1919).

Angewandtes Salz	Fällungserscheinungen	Bemerkungen
$AlCl_3$	starke weiße Fällung	
$Pb(NO_3)_2$	weiße amorphe Fällung	
$KCr(SO_4)_2$	sofort schön kristalline Fällung	
$UO_2(CH_3COO)_2$	keine Fällung	
$MnSO_4$	in kurzer Zeit schön kristalline Fällung	
$FeCl_3$	rotbraune Fällung	Im Überschuß von Citarin löslich, Lösung gibt mit Ammoniak keine Fällung, sondern rotbraune Färbung.
$(NH_4)_2Fe(SO_4)_2$	nach einiger Zeit gelblichweiße amorphe Fällung	An der Luft beständig.
$SnCl_2$	sofort weiße amorphe Fällung	
$Bi(NO_3)_3$	weiße amorphe Fällung	

Lithiumsalz.



Das Lithiumsalz, auf dessen Darstellung aus therapeutischen Gründen besonders Wert gelegt wurde, konnte auf dem Wege einfacher Umsetzung nicht erhalten werden.

Zur Darstellung benutzt man folgende Vorschrift:

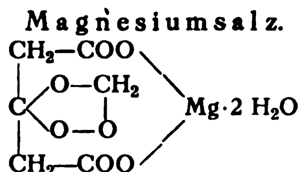
Freie Methylencitronensäure, dargestellt aus Citarin mittels konzentrierter Salzsäure, wird mit Wasser durchfeuchtet und in der Kälte mit der berechneten Menge Lithiumcarbonat versetzt. Unter Kohlensäureentwicklung tritt Lösung ein. Hierauf wird von ungelöst gebliebenen Lithiumcarbonatpartikelchen abfiltriert. Beim Stehen kristallisiert der größte Teil des anhydromethylencitronensauren Lithiums aus. Der in Lösung befindliche Rest wird mit einem Alkoholessigsäuregemisch (1 : 1) ausgefällt. Ausbeute 66%.

E i g e n s c h a f t e n : Methylencitronensaures Lithium kristallisiert mit $3H_2O$ in prismatischen Tafeln, die an der Luft nicht hygroskopisch sind. Es ist sehr leicht löslich in Wasser $1 : {}^1/_2$, in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist es schwer- bzw. unlöslich. Beim Kochen der konzentrierten wässerigen Lösung tritt Formaldehydgeruch auf und aus dieser Lösung kann nur mehr eine zähe Masse zurückerhalten werden.

0.4268 g Sbst.

Ber.: Li 0.0270 g = 6.32%.
Gef.: Li 0.0280 g = 6.57%.

Magnesiumsalz.



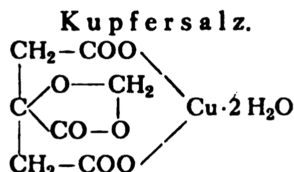
Das Salz wird erhalten durch Versetzen der konz. Lösung von Citarin (1 : 1) mit einer kalt gesättigten Lösung von Magnesiumsulfat. Nach mehrstündigem Stehen scheidet sich das methylencitronensaure Magnesium schön kristallin ab. Ausbeute 30—40%.

Eigenschaften: Es ist schwer löslich in Wasser, unlöslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

0.4790 g Sbst.

Ber.: Mg 0.0438 g = 9.16%.
Gef.: Mg 0.0386 g = 8.06%.

Kupfersalz.



Das prächtig grün gefärbte Kupfersalz wird nach Scheible und Vanino wie folgt erhalten: Man gibt zu einer überschüssigen konz. Kupfersulfatlösung eine konz. Citarinlösung. Sofort fällt ein Niederschlag aus, der mit Wasser ausgewaschen und auf Ton getrocknet wird.

Eigenschaften: Das Kupfersalz ist in Wasser nicht sehr löslich, in organischen Flüssigkeiten unlöslich.

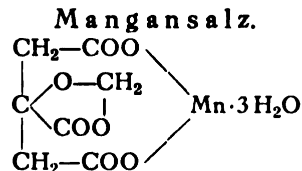
Wasserbestimmung: Das lufttrockene Salz wurde bei 105° im Trockenschrank getrocknet.

0.698 g des Salzes nehmen nur 0.0853 g ab, entsprechend 12.25%, woraus sich ein Gehalt von 2 Mol H_2O ergibt.

0.2762 g Sbst.

Ber.: Cu 0.0869 g = 31.47%.
Gef.: Cu 0.0905 g = 32.77%.

Mangansalz.



Darstellung: Das Salz wird in gleicher Weise wie das Kupfersalz erhalten, doch tritt die Kristallisation früher ein. Ausbeute 40—45%.

Eigenschaften: Das anhydromethylencitronensaure Mangan kristallisiert mit 3 Wasser in langen Säulen und ist wenig hygro-

skopisch. Es ist in Wasser leicht löslich, schwer in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

0.4040 g Sbst.

Ber.: Mn 0.0714 g = 17.64%.
Gef.: Mn 0.0699 g = 17.30%.

Chromsalz.

CH_2COO
O—CH_2
C
CO—O
CH_2COO — Cr

CH_2COO
O—CH_2
C · 2 H_2O
CO—O
CH_2COO

CH_2COO — Cr
O—CH_2
C
COO
CH_2COO

Darstellung: Das Salz wird erhalten durch Versetzen einer konzentrierten Citarinlösung (1 : 1) mit einer kalt gesättigten Lösung von Chromalaun. Nach mehrstündigem Stehen scheidet sich das methylencitronensaure Chrom mit 2 Kristallwasser in blaugrauen Nadeln ab. Ausbeute 12—15%. Es ist in kaltem Wasser etwas löslich, in heißem ganz unlöslich. Organische Lösungsmittel wirken nicht ein.

0.1624 g Sbst.

Ber.: Cr 0.0226 g = 13.94%.
Gef.: Cr 0.0223 g = 13.17%.

Kobaltsalz.

CH_2—COO
O—CH_2
C Co · 3 H_2O
CO—O
CH_2 - COO

Darstellung: Konzentrierte Citarinlösung wird mit einer kalt gesättigten Lösung von $Co(NO_3)_2$ versetzt. Nach einiger Zeit scheidet sich das methylencitronensaure Kobalt in schönen roten Kristallen ab. Ausbeute 50%.

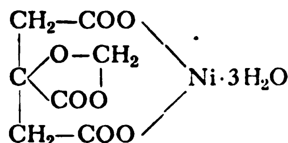
Eigenschaften: Das Salz ist in Wasser leicht löslich, unlöslich in organischen Lösungsmitteln.

Es kristallisiert mit $3H_2O$ in Nadeln, die zu Rosetten vereinigt sind.

0.2618 g Sbst.

Ber.: Co 0.0591 g = 22.59%.
Gef.: Co 0.0580 g = 22.15%.

Nickelsalz.



Darstellung: Konzentrierte Citarinlösung wird mit einer kalt gesättigten Lösung von $Ni(NO_3)_2$ versetzt. Nach längerer Zeit entsteht eine hellgrüne Fällung von methylencitronensaurem Nickel. Ausbeute 60%.

Eigenschaften: Das Salz löst sich in Wasser, ist unlöslich in organischen Lösungsmitteln. Es kristallisiert mit $3H_2O$ in breiten an beiden Enden zugespitzten Spießen.

0.2762 g Sbst.

Ber.: Ni 0.0621 g = 22.51%.
Gef.: Ni 0.0564 g = 20.42%.

---

109. R. Dietzel und R. Krug:

Optische Untersuchungen über die Milchsäure und ihre Anhydride.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität München.)

Eingegangen am 24. August 1925.

Die vorliegende Untersuchung verfolgt den Zweck, aus dem großen Komplex noch ungeklärter Fragen über das chemische und physikalisch-chemische Verhalten der Milchsäure einige Beiträge zu dem optischen Verhalten der Milchsäure und ihrer Anhydride zu liefern. Zuerst wurde der Versuch gemacht, durch einen Vergleich der Absorptionsspektren der Milchsäureanhydride mit dem Spektrum der Milchsäure einen Einblick in die chemischen Vorgänge zu gewinnen, die sich bei der Auflösung und hydrolytischen Spaltung der Milchsäureanhydride abspielen. Hierbei ergab sich, daß die Lösungen der untersuchten Anhydride typische spektrale Verschiedenheiten besitzen. Es war deshalb möglich, aus der Gesamtheit der ermittelten Spektren einen Schluß auf die Gleichgewichte zu ziehen, die in den wässerigen Lösungen der bekanntlich immer Anhydride enthaltenden Milchsäure vorhanden sind. Ferner konnte eine Entscheidung der theoretisch wie praktisch gleich wichtigen Frage nach der Art und Menge der in den wässerigen Lösungen der gewöhnlichen Milchsäure vorhandenen Anhydride getroffen werden, einer Frage, deren Lösung auf anderem Wege bereits öfter versucht

wurde, aber mangels geeigneter analytischer Methoden bisher noch nicht geglückt war[1]).

1. Die einzelnen Anhydride der Milchsäure und ihre Darstellung.

Für die Anhydrisierung bzw. Lactonisierung der Milchsäure als einer α-Oxycarbonsäure kommen unter der Voraussetzung, daß nur zwei Molekeln in Reaktion treten, fünf Möglichkeiten in Betracht: Lactylmilchsäure, Dimilchsäure, Milchsäureanhydrid, Lactid, Dimilchsäureanhydrid.

In der Literatur finden sich trotz der außerordentlich zahlreichen Untersuchungen über die Milchsäure nur spärliche Aufzeichnungen über ihre Anhydride, die meist sehr weit zurückliegen und im wesentlichen an die Namen J. Gay-Lussac, J. Pelouze, J. Wislicenus, A. Wurtz, C. Friedel, S. Tanatar, Ch. Tschelebijew, E. Jungfleisch und M. Godchot geknüpft sind. Beim kritischen Studium dieser Arbeiten fällt auf, daß die Angaben über die Darstellung und Isolierung der einzelnen Anhydride widersprechend sind, und bei der Nachprüfung ergibt sich, daß man auch bei strenger Einhaltung der angegebenen Versuchsbedingungen nicht immer die beschriebenen Produkte erhält. Es scheint, daß außer dem Lactid die oben angeführten Anhydride in reinem Zustande entweder überhaupt nicht, oder aber nicht in solchen Mengen hergestellt worden sind, daß ihre Eindeutigkeit durch Analyse, Molekulargewichtsbestimmung oder eine anderweitige Identifizierung nachgewiesen werden konnte.

a) Die Lactylmilchsäure.



$CH_3 . CH(OH) . CO . O . CH(CH_3) . COOH.$

Die Darstellung der Lactylmilchsäure ist zuerst von J. Pelouze[2]) beschrieben worden. Er erhielt sie durch Erhitzen von Milchsäure auf 130° als einen gelben, festen, leicht schmelzbaren, außerordentlich bitter schmeckenden Stoff, der in Äther und Alkohol leicht, in Wasser dagegen schwer löslich ist. Engelhardt[3]) hat 4 Jahre später den auf die gleiche Weise erhaltenen Rückstand als zähe, fadenziehende, in Wasser sehr schwer lösliche Masse von braungelber Farbe beschrieben, während J. Wislicenus[4]), Th. Paul und E. Bohnen[5]) ein Produkt erhielten, das die von J. Pelouze angegebenen Eigenschaften besaß. Alle hielten für erwiesen, daß beim Erhitzen der

---

1) Über einen Teil dieser Untersuchungen wurde auf der 88. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, Innsbruck 1924, berichtet. Vgl. die kurzen Referate: R. Dietzel, Zeitschr. f. angew. Chem. 37, 806 (1924); Chemiker-Ztg. 48, 765 (1924). Vgl. ferner R. Dietzel und R. Krug, Über das chemische Gleichgewicht zwischen der Milchsäure und ihren Anhydriden in wässeriger Lösung. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 58, 1307 (1925).

2) J. Pelouze, Annal. d. Chem. u. Pharm. 53, 114 (1845).

3) Engelhardt, Annal. d. Chem. u. Pharm. 70, 241 (1849).

4) J. Wislicenus, Annal. d. Chem. u. Pharm. 164, 181 (1872).

5) E. Bohnen, Inauguraldissertat., München 1919.

Milchsäure auf etwa 120° ganz vorwiegend Lactylmilchsäure entsteht, während bei weiterem Erhitzen auf etwa 140—150° ein anderes Anhydrid sich bildet, welches J. Wislicenus als erster als Lactid erkannte.

Über die Zeitdauer des Erhitzens sind nirgends genauere Angaben zu finden. Die beim Erhitzen von konzentrierter Milchsäure auf 120° sich bildenden Produkte sind aber ganz verschieden, wenn die Einwirkungszeiten variiert werden.

Um hohe Temperaturen möglichst zu vermeiden, erhitzten wir im Anfang unter vermindertem Druck. In einem Destillierkolben wurde eine Probe reiner Milchsäure (Milchsäure, chem. rein, Pharmakopöe G 5, 90 Gew.%, von E. Merck) bei 15 mm Druck in einem auf 90° erwärmten Bad unter gleichzeitigem lebhaften Durchleiten von Luft mittels einer Capillare 10 Stunden lang destilliert. Dabei hinterblieb im Kolben ein Rückstand von schwach gelber Farbe und öliger Konsistenz, der beim Abkühlen nicht erstarrte, und, wie Analyse, Molekulargewichtsbestimmung und Verseifungszahl ergaben, im wesentlichen aus Monolactylmilchsäure bestand. Wurde aber bei derselben Temperatur und demselben Druck die doppelte bzw. dreifache Zeit erhitzt, so entstanden mehr und mehr dunkelfarbige, feste Produkte, Di-, Tri- und Tetralactylmilchsäure, deren Trennung sich durch fraktionierte Lösung in Wasser und Alkohol bewerkstelligen ließ.

Alle diese Polylactylmilchsäuren werden durch Erhitzen mit Wasser auf 100° bzw. durch Digerieren mit Natronlauge in Milchsäure zurückverwandelt. Man kann deshalb durch Titrieren in wässeriger bzw. wässerig-alkoholischer Kalilauge zuerst bei 20° und dann bei 100° die Anzahl der vorhandenen Lactylgruppen in einer Polylactylmilchsäure ziemlich scharf bestimmen. Es gelang auf diese Weise, in einem Destillationsrückstand, der durch etwa 100stündiges Erhitzen der Milchsäure bei 15 mm Druck entstanden war, die Gegenwart von Tetralactylmilchsäure nachzuweisen.

Die gleichen Produkte entstehen nun auch durch verschieden langes Erhitzen der Milchsäure bei gewöhnlichem Druck auf etwa 120°: Im Anfang bildet sich Monolactylmilchsäure, und mit fortschreitender Zeit findet eine immer weiter gehende Lactylierung statt. Zur Veranschaulichung dieses Vorganges sei ein Versuchsprotokoll wiedergegeben:

Drei Proben einer chemisch reinen 90%igen Milchsäure wurden bei gewöhnlichem Druck verschieden lange Zeit auf 120° erhitzt. Am Ende eines jeden Versuches wurden Löslichkeitsversuche, Analysen und Molekulargewichtsbestimmungen ausgeführt sowie die Anzahl der vorhandenen Lactylgruppen titrimetrisch bestimmt.

1. Probe. Zeit des Erhitzens 10 Stunden. Temperatur 120°. Schwach gelbes, wasserklares, geruchloses Öl, leicht löslich in Wasser und den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Wässerige Lösung farblos, Reaktion sauer. Anzahl der Lactylgruppen: 1.

0.1166 g Sbst.: 0.1902 g CO_2, 0.0648 g H_2O.

$C_6H_{10}O_5$. Ber.: C 44.44, H 6.17.
Gef.: C 44.49, H 6.22.

Molekulargewichtsbestimmung (ebullioskopisch):

0.332, 0.467, 0.615 g Sbst. in 28.50 g Cloroform. Δ = 0.247°, 0.373°, 0.444°.
$C_6H_{10}O_5$. Ber.: Mol.-Gew. 162.
Gef.: Mol.-Gew. 170, 158, 175.

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß das Reaktionsprodukt aus reiner Monolactylmilchsäure besteht.

2. Probe. Zeit des Erhitzens 20 Stunden. Temperatur 120°. Gelbbraune, trübe, sirupöse, fadenziehende Masse, teilweise löslich in Wasser, leicht löslich in Chloroform, schwerer löslich in Äther, Alkohol, Eisessig, Tetrachlorkohlenstoff, Benzin. Monolactylmilchsäure nicht zu isolieren. Anzahl der Lactylgruppen: 2—3.

Molekulargewichtsbestimmung (ebullioskopisch):

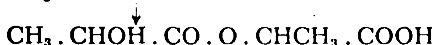
0.247, 0.398 g Sbst. in 25.25 g Chloroform. Δ = 0.135°, 0.208°.
$C_9H_{14}O_7$. Ber.: Mol.-Gew. 234.
$C_{12}H_{18}O_9$. Ber.: Mol.-Gew. 306.
Gef.: Mol.-Gew. 265, 278.

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß das Reaktionsprodukt aus einem Gemisch von Di- und Trilactylmilchsäure besteht.

3. Probe. Zeit des Erhitzens 120 Stunden. Temperatur 120°. Braune, klebrige, feste Masse, teilweise löslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol, leichter löslich in Äther, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, leicht löslich in Chloroform. Alle Versuche, durch fraktionierte Lösung bzw. durch Extraktion zu einheitlichen Stoffen zu gelangen, erfolglos. Molekulargewichtsbestimmung sowie titrimetrische Ermittlung der Zahl der Lactylgruppen deuten auf ein Gemisch von Tetra- und Pentalactylmilchsäure hin.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß beim Erhitzen von reiner, konzentrierter Milchsäure auf 120° Anhydrisierung erfolgt, und zwar derart, daß sich mit fortschreitender Erhitzungszeit über die Mono-, Di-, Tri- usw. Lactylmilchsäure Polylactylmilchsäuren bilden. Der Lactylierungsvorgang wird zweckmäßig durch folgendes Schema zum Ausdruck gebracht:



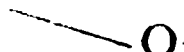





eine Formulierung, die auch durch den Verlauf und die Lage der Absorptionsspektren der Mono- und Polylactylmilchsäuren (vgl. Fig. 4) gerechtfertigt ist.

b) Die Dimilchsäure.





Zur Darstellung der Dimilchsäure sind bisher zwei prinzipiell verschiedene Wege eingeschlagen worden:

A. Wurtz und C. Friedel[6]) sowie S. Tanatar und Ch. Tschelebijew[7]) stellten sie her über das Calciumdilactat, N. von der Brüggen[8]) sowie E. Jungfleisch und M. Godchot[9]) dagegen gewannen sie durch Einwirkung von Natriumäthyllactat auf α-Brompropionsäureester. Die Ausbeuten an Dimilchsäure sind bei beiden Verfahren so gering, daß einwandfreie Analysen und Molekulargewichtsbestimmungen von den Autoren nicht ausgeführt werden konnten.

Durch eingehendes Studium der günstigsten Versuchsbedingungen sind wir unter Änderung der obigen Methoden zu zwei Darstellungsweisen der Dimilchsäure gelangt, bei denen im Falle des zweiten Verfahrens Ausbeuten bis zu 10% der Theorie erzielt werden konnten.

Darstellung von Dimilchsäure über das Bariumdilactat.

15 g Bariumlactat werden in einer Porzellanschale 6 Stunden lang auf 180—200° erhitzt. Das dadurch entstehende Bariumdilactat wird in der gerade ausreichenden Menge auf etwa 30° erwärmten Wassers gelöst und die von geringen Mengen mitentstandenen Bariumcarbonats und grünlich gefärbten Verunreinigungen abfiltrierte Lösung auf dem Wasserbad bis zur Trockne eingedampft. Den Trockenrückstand löst man dann in 60 ccm heißen Wassers auf und setzt zu der heißen Lösung die berechnete Menge $n/_{10}$ Schwefelsäure hinzu, wobei der Neutralpunkt zweckmäßig mit Methylviolettpapier festgestellt wird. Man dampft hierauf die Lösung auf dem Wasserbad ein, bis ein stechender Geruch wahrnehmbar wird, und schüttelt die Dimilchsäure mit Äther aus. Nach dem Abdunsten des Äthers hinterbleibt ein farbloses, klares Öl, das nach längerer Zeit im evakuierten Exsiccator zu farblosen, nadelförmigen Kristallen erstarrt, die nach der Umkristallisation aus Benzol bei 106° schmelzen. Ausbeute gering. Ausgehend von 15 g Bariumlactat sind im günstigsten Falle 0.2 g Dimilchsäure erhalten worden.

Darstellung von Dimilchsäure über den Dimilchsäurediäthylester.

In einem mit Steigrohr versehenen Rundkolben wird 1 Mol Milchsäureäthylester in überschüssigem wasserfreien Äther gelöst und die Lösung unter Eiskühlung mit der berechneten Menge (23 g) Natriumhydrat versetzt. Wenn die Wasserstoffentwicklung aufgehört hat, wird zur Beendigung der Reaktion noch 10 Minuten lang auf dem auf etwa 60° erwärmten Wasserbad erhitzt. Es scheiden sich allmählich, an der Glaswandung beginnend, farblose Kristalle von

[6]) A. Wurtz und C. Friedel, Annal. d. Chem. u. Pharm. **119**, 369 (1861).
[7]) S. Tanatar und Ch. Tschelebijew, Journ. d. Russ. Phys.-Chem.. Ges. **22**, I, 107 (1890).
[8]) N. von der Brüggen, Annal. d. Chem. und Pharm. **148**, 224 (1868).
[9]) E. Jungfleisch und M. Godchot, C. r. d. l'Acad. des sciences **144**, 979 (1907).

Natriummilchsäureäthylester ab. Man versetzt dann das Reaktionsgemisch mit 1 Mol α-Brompropionsäureäthylester, wobei von Fall zu Fall zu kühlen ist, da mitunter eine heftige Reaktion eintritt und durch die frei werdende Wärme der Äther zum Sieden kommt. Nach Beendigung der Reaktion erhitzt man noch 15 Minuten auf dem angewärmten Wasserbad und läßt zur Abscheidung des Bromnatriums 2 Stunden stehen. Nachdem man das übrigbleibende gelöste Natrium durch Einleiten von Kohlendioxyd niedergeschlagen hat, wird die ätherische Lösung mit Wasser versetzt, dekantiert und mit Natriumsulfat getrocknet. Der den Dimilchsäureester enthaltende Ätherrückstand wird dann im Vakuum destilliert. Dabei geht bei 15 mm Druck zwischen 70 und 80° zunächst ein wenig halogenierter Ester, zwischen 110 und 115° reiner Dimilchsäureester über. Zur Verseifung des letzteren erwärmt man 1 Gewichtsteil Ester mit einer Lösung von 2 Gewichtsteilen gepulverten Ätzkalis in 6 Gewichtsteilen absoluten Alkohols eine halbe Stunde auf dem siedenden Wasserbade. Es scheidet sich Natriumdilactat aus, aus dem mit der berechneten Menge Schwefelsäure die Dimilchsäure freigemacht wird. Die ätherische Lösung hinterläßt nach dem Verdunsten des Äthers die Dimilchsäure als dickflüssiges Öl, das nach längerer Zeit im evakuierten Exsiccator zu farblosen Kristallprismen erstarrt, die nach der Umkristallisation aus Benzol bei 106° schmelzen. Ausbeute im günstigsten Falle 10% der Theorie.

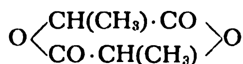
Es empfiehlt sich, von 10—15 g Äthylmilchsäure auszugehen, da bei Verwendung größerer Ausgangsmengen die Ausbeute wesentlich zurückgeht.

0.1821 g Sbst.: 0.2957 g CO_2, 0.1009 g H_2O.
$C_6H_{10}O_5$. Ber.: C 44.44, H 6.17.
Gef.: C 44.29, H 6.20.

Molekulargewichtsbestimmung (ebullioskopisch):

0.1641, 0.3222, 0.4602 g Sbst. in 27.40 g Chloroform. $\Delta = 0.137°, 0.292°, 0.430°$.
$C_6H_{10}O_5$. Ber.: Mol.-Gew. 162.
Gef.: Mol.-Gew. 169, 156, 152.

c) Das Lactid.



Das Lactid ist das einzige Anhydrid bzw. Lacton der Milchsäure, dessen Reindarstellung in größeren Mengen keine Schwierigkeiten bereitet. J. Pelouze[10]), Engelhardt[11]) und J. Wislicenus[12]), die es durch Erhitzen von Milchsäure auf Temperaturen über 140° erhielten, glaubten, daß bei diesen Temperaturen die Milchsäure unter Abspaltung von 2 Molekeln Wasser in Lactid übergeht. Diese Ansicht trifft nicht zu. Wir konnten nachweisen[13]), daß das Lactid sich

---

10) J. Pelouze, loc. cit.
11) Engelhardt, loc. cit.
12) J. Wislicenus, loc. cit.
13) R. Krug, Inauguraldissertat., München 1925.

nie unmittelbar aus der Milchsäure, sondern immer erst durch Depolymerisation und Wasserabspaltung aus primär gebildeten Polylactylmilchsäuren bildet.

Die Darstellung des Lactids geschieht in Anlehnung an eine Patentschrift der Byk-Guldenwerke, Berlin[14]), zweckmäßig folgendermaßen:

150 g Milchsäure werden bei 20 mm Druck destilliert, indem innerhalb 15—20 Stunden die Temperatur allmählich auf etwa 200° gesteigert wird. Der braune, zähe, aus Polylactylmilchsäuren bestehende Destillationsrückstand, der beim Erkalten vollständig erstarrt, wird unter Zugabe von 2 g geglühtem Zinkoxyd bei 15 mm Druck erneut destilliert. Bei 220° geht eine klare, farblose Flüssigkeit über, die in der Vorlage zu farblosen Kristallen erstarrt. Die Ausbeute, die bis zu 90% der Theorie beträgt, wird noch erhöht, wenn während der zweiten Destillation mittels einer Capillare ein Kohlendioxydstrom durch die Destillationsmasse hindurchgeleitet wird. Schmelzpunkt des Lactids nach der Umkristallisation aus Alkohol oder Benzol 125°.

Bei der Darstellung von Lactid nach diesem Verfahren befinden sich manchmal in dem Destillat neben den Lactidkristallen geringe Mengen eines farblosen, klaren, ätherleichtlöslichen Öles, das nicht zum Kristallisieren zu bringen ist. Da wir in diesem Öl eine niederlactylierte Milchsäure vermuteten, suchten wir, um zu wägbaren Mengen zu gelangen, durch Abänderung der obigen Darstellungsweise die Bildung höher lactylierter Milchsäuren möglichst zu verhindern. Wir erreichten dies dadurch, daß wir mit der zweiten Destillation bereits nach 1½ Stunden begannen. Das Öl ging in diesem Falle in etwas reichlicherer Menge über. Es wurde in kaltem wasserfreien Äther aufgenommen und der Ätherrückstand tagelang im eisgekühlten Exsiccator aufbewahrt. Nach längerer Zeit bildeten sich einige farblose, blättchenförmige Kristalle. Durch öftere Wiederholung der Destillation gelang es, im ganzen 0.4 g dieser Kristalle zu erhalten. Sie sind in Wasser und den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln löslich; die wässerige Lösung reagiert sauer.

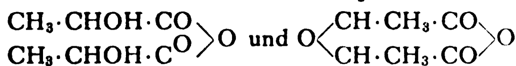
0.1006 g Sbst.: 0.1700 g CO_2, 0.0540 g H_2O.
$C_9H_{14}O_7$. Ber.: C 46.15, H 5.98.
Gef.: C 46.09, H 6.01.

Molekulargewichtsbestimmung (ebullioskopisch):

0.1020 g Sbst. in 23.25 g Chloroform. $\Delta = 0.080°$.
$C_9H_{14}O_7$. Ber.: Mol.-Gew. 234.
Gef.: Mol.-Gew. 213.

Aus der Analyse und Molekulargewichtsbestimmung folgt, daß der fragliche Stoff aus Dilactylmilchsäure besteht. Es ist auf diesem Wege das erstemal gelungen, diese Säure kristallisiert zu erhalten.

Die Herstellung der für die folgenden spektrographischen Untersuchungen noch fehlenden zwei Anhydride, des eigentlichen Milchsäureanhydrids und des Dimilchsäureanhydrids:



14) D.R.P. 250 413, Kl. 2c, Gr. 2.

ist bisher nicht gelungen. Das von E. Jungfleisch und M. Godchot [15]) angegebene Verfahren zur Herstellung von Dimilchsäureanhydrid durch Destillation von Dimilchsäure bei 20 mm Druck führte trotz mehrfacher Wiederholung nicht zum Ziele.

2. Die Absorptionsspektren der Milchsäure und ihrer Anhydride.

Der zu den ultraviolett-spektrographischen Untersuchungen[16]) benutzte Steinheilsche Quarzspektrograph erzeugte Spektren von etwa 7.5 cm Länge. Als Lichtquelle wurde ein Eisenlichtbogen zwischen 2 Elektroden aus weichem Eisen benutzt, die Stromstärke betrug etwa 6 Ampère bei 110 Volt. Die Schwankungen der Lichtstärke hatten nur geringen Einfluß auf die Lage der Absorptionsgrenzen. Die Belichtungszeit betrug durchschnittlich 35 Sekunden. Als photographische Platten wurden photomechanische Platten für Strichreproduktion „Perutz" verwendet. Die Entwicklung der Platten, auf die Sorgfalt verwendet werden muß, wenn gut vergleichbare Ergebnisse erzielt werden sollen, erfolgte mit Orthol-Hauff.

Die anhydridfreie Milchsäure in wässeriger Lösung wurde aus Bariumlactat hergestellt:

Zu einer Lösung von 100 g Bariumlactat, dessen Gehalt durch Analyse ermittelt war, wurde in der Siedehitze die berechnete Menge etwa $n/_8$ Schwefelsäure zugesetzt, der Neutralpunkt mit Methylviolettpapier geprüft und die Lösung mehrmals durch ein gehärtetes Filter filtriert. Dadurch wurde erreicht, daß auch die letzten Spuren von Bariumsulfat zurückgehalten wurden. Die Lösung wurde dann heiß gegen Phenolphthalein titriert und die jeweils gewünschte Konzentration durch Verdünnen mit Leitfähigkeitswasser ($\varkappa$ durchschnittlich $= 0.5 \,.\, 10^{-6}$) hergestellt sowie durch nochmalige Titration geprüft.

Zur Prüfung der Gültigkeit des Beerschen Gesetzes wurden Lösungen von den Konzentrationen $n/_1$, $n/_2$, $n/_5$, $n/_{10}$, $n/_{20}$, $n/_{40}$ untersucht. Höhere Konzentrationen konnten nicht hergestellt werden, da sich zeigte, daß in anhydridfreien Milchsäurelösungen, deren Konzentration $n/_1$ übersteigt, wieder eine langsame Anhydrisierung eintritt. Bei geringeren Konzentrationen als $n/_{40}$ wären zu große Schichtdicken erforderlich gewesen; vergleichende Versuche ergaben nämlich, daß Wasser in größeren Schichtdicken als 50 cm, wahrscheinlich wegen unvermeidlicher Verunreinigungen, merklich absorbiert.

Sämtliche Photogramme der obigen Lösungen zeigten Übereinstimmung der Spektren und somit Gültigkeit des Beerschen Gesetzes innerhalb des Konzentrationsgebietes von $n/_1$ bis $n/_{40}$. Wenn auch in $n/_{40}$ Lösungen erst etwa 7% der Säure dissoziiert sind, so kann doch erwartet werden, daß auch bei weiterer Verdünnung eine Abweichung vom Beerschen Gesetz nicht eintritt. Dies kann daraus

---

[15]) E. Jungfleisch und M. Godchot, loc. cit.

[16]) Für diese Untersuchungen wurde die Hartley-Balysche Absorptionsmethode benutzt. Betr. Einzelheiten über die Art der Ausführung vgl. R. Dietzel und K. Täufel, Die Ultraviolett-Spektroskopie und ihre Bedeutung für die Lebensmittelchemie, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- und Genußmittel **49**, 65 (1925).

geschlossen werden, daß z. B. eine $n/_{10}$ Milchsäurelösung, der etwas Salzsäure zugesetzt wird, dasselbe Spektrum wie die reine Säure zeigt, obwohl ihre Dissoziation durch den Salzsäurezusatz wesentlich zurückgedrängt wird. Es folgt daraus, daß die Absorption der Milchsäure in wässeriger Lösung weitgehend unabhängig ist vom Dissoziationsgrad.

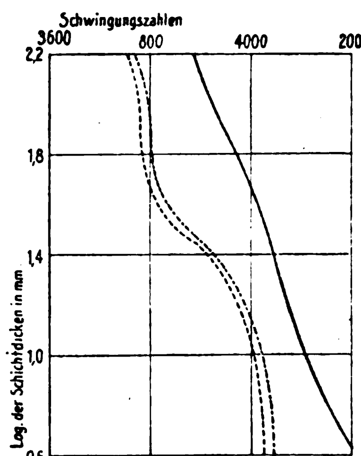


Fig. 1.

——— $n/_2$ anhydridfreie Milchsäure in Wasser,

.... $n/_2$ anhydridhaltige Milchsäure in Wasser,

– – – – $n/_2$ anhydridhaltige Milchsäure in Wasser nach 4 Wochen.

Die Absorptionskurven einer $n/_2$ anhydridfreien und anhydridhaltigen Milchsäure befinden sich in Figur 1. Es ist daraus ersichtlich, daß sowohl die anhydridfreien wie auch die anhydridhaltigen Milchsäurelösungen, für die innerhalb des Konzentrationsbereiches $n/_1$ bis $n/_{40}$ ebenfalls Gültigkeit des Beerschen Gesetzes nachgewiesen werden konnte, im wesentlichen eine lineare Absorption im äußersten Ultraviolett zeigen. Die Absorption der anhydridhaltigen Milchsäure ist jedoch wesentlich stärker und um etwa 150 Schwingungszahlen nach dem Rot verschoben. Außerdem zeigt sich bei $1/\lambda = 3900$ eine charakteristische Unstetigkeit, die die Neigung zu einer Selektivabsorption andeutet. Das dritte Spektrum in Figur 1 ist das einer $n/_2$ anhydridhaltigen Milchsäurelösung, die 4 Wochen lang bei Zimmertemperatur in einem Kolben aus Jenaer Geräteglas aufbewahrt worden war. Der Verlauf der Kurve zeigt, daß innerhalb dieser Zeit eine wesentliche Hydratisierung der Anhydride nicht eingetreten ist.

Die Absorptionskurven der Monolactylmilchsäure, des Lactids und der Dimilchsäure finden sich in Figur 2. Da orientierende Vorversuche ergaben, daß das Lactid und in steigendem Maße die Dimilchsäure in größerer Verdünnung schon bei gewöhnlicher Temperatur in geringem Maße Milchsäure zurückbilden, wurde als Lösungsmittel Chloroform gewählt. Die Spektren weichen von denjenigen der Milchsäure ziemlich erheblich ab. Zwar zeigen die drei

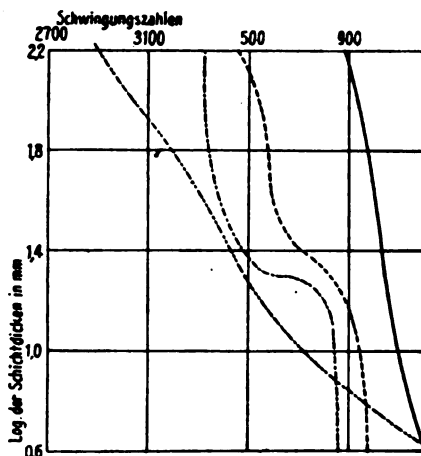


Fig. 2.

——— $n/_2$ Dimilchsäure in Chloroform,
——— $n/_2$ Lactid in Chloroform,
.... $n/_2$ Lactylmilchsäure in Chloroform,
——— $n/_2$ anhydridfreie Milchsäure in Wasser.

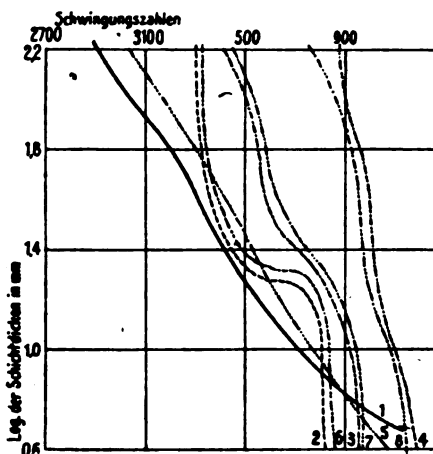


Fig. 3.

1 ——— $n/_2$ Dimilchsäure in Wasser, sofort photographiert,
2 .... $n/_2$ Lactid in Wasser, sofort photographiert,
3 ——— $n/_2$ Lactylmilchsäure in Wasser, sofort photographiert,
4 ——— $n/_2$ anhydridfreie Milchsäure in Wasser,
5 ——— $n/_2$ Dimilchsäure nach 2 Monaten,
6 ——— $n/_2$ Lactid nach 2 Monaten,
7 ——— $n/_2$ Lactylmilchsäure nach 2 Monaten,
8 ——— $n/_2$ Dimilchsäure nach 7stündigem Kochen am Rückflußkühler.

Anhydride im wesentlichen auch Endabsorption, aber auffällig ist die bathochrome Verschiebung der Gesamtabsorption, die überdies von der Lactylmilchsäure über das Lactid zur Dimilchsäure merklich fortschreitet. Ferner macht sich eine Erscheinung geltend, die, bei der anhydridhaltigen Milchsäure schwach angedeutet, bei der Lactylmilchsäure deutlicher wird, um beim Lactid die Absorption schon deutlich zu charakterisieren: Eine Unstetigkeit der Absorption etwa im Bereich von $^1/\lambda = 3600$, die andeutet, daß hier eine stärkere Absorption einsetzt.

Die in Figur 3 eingezeichneten Spektren veranschaulichen die Beständigkeit der drei Anhydride in wässeriger Lösung. Man erkennt, daß sie bei gewöhnlicher Temperatur auch in größerer Verdünnung ziemlich beständig sind. Zwar erleiden sie, besonders das

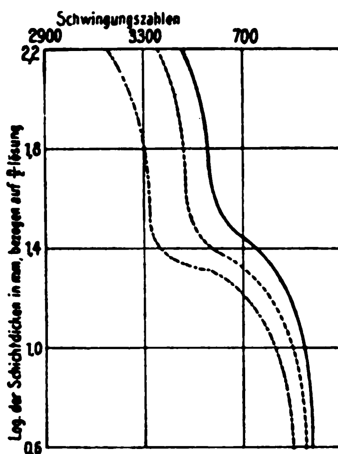


Fig. 4.

——·— $n/_2$ Monolactylmilchsäure in Chloroform,
·········· $n/_{10}$ Dilactylmilchsäure in Chloroform,
—·—·— $n/_2$ Tetralactylmilchsäure in Chloroform.

Lactid und die Dimilchsäure, schon nach kurzer Zeit eine geringe Hydrolyse, die optisch gerade noch erkennbar ist, aber selbst nach 2 Monaten ist diese, wie aus der Lage der Mischkurven hervorgeht, noch sehr unvollständig. Anders liegen die Verhältnisse, wenn die Lösungen erhitzt werden. In diesem Falle schreitet die Hydrolyse schnell fort. Nach 7stündigem Kochen am Rückflußkühler stimmen die Spektren der $n/_2$ Lösungen aller drei Anhydride fast vollständig mit denjenigen der anhydridfreien Milchsäurelösungen überein; die Hydrolyse ist also nahezu vollständig.

Wie äußert sich nun der Lactylierungsvorgang der Milchsäure in optischer Hinsicht, findet mit fortschreitender Lactylierung eine Veränderung des Spektrums statt? Zur Entscheidung dieser Frage wurden Ätherlösungen der Mono-, Di- und Tetralactylmilchsäure photographiert; die Konzentration der Mono- und Tetrasäure betrug $n/_2$,

die der Disäure wegen Substanzmangels $n/_{10}$. Die Tetrasäure war nicht ganz rein, was bei der Beurteilung der Schwingungskurve berücksichtigt werden muß. Wie aus Figur 4 ersichtlich ist, zeigen die Spektren der Di- und Tetrasäure große Ähnlichkeit mit demjenigen der Monosäure. Die Schwingungskurven verlaufen sehr gleichartig, mit fortschreitender Lactylierung findet eine horizontale Parallelverschiebung und eine stärkere Ausbuchtung der oben diskutierten „Unstetigkeit" statt. Es folgt daraus, daß die Struktur des Chromophors nicht erheblich verändert worden ist, sondern im wesentlichen nur eine Veränderung der Affinitätsbetätigung in der Molekel stattgefunden hat.

Aus dem unterschiedlichen Verlauf der Schwingungskurven ergibt sich somit, daß die Milchsäure einerseits und ihre Anhydride andererseits

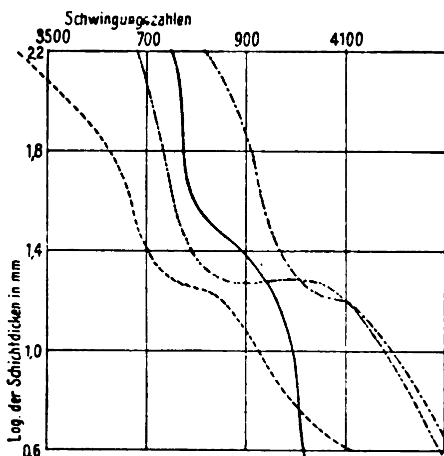


Fig. 5.

—— $n/_2$ anhydridhaltige Milchsäure in Wasser.

.... $n/_2$ Dimilchs. + $n/_2$ Lactid + $n/_2$ Lactylmilchs. + $n/_2$ anhydridfr. Milchs.
1 Teil 5 Teile

- - - $n/_2$ Lactid + $n/_2$ Lactylmilchsäure + $n/_2$ anhydridfr. Milchsäure.
1 Teil 5 Teile

—·—·— $n/_2$ Lactylmilchsäure + $n/_2$ anhydridfreie Milchsäure.
1 Teil 5 Teile

seits durch typische Spektren charakterisiert sind. Es konnte deshalb an die Beantwortung der Frage nach den in der Handelsmilchsäure bzw. ihren wässerigen Lösungen enthaltenen Anhydriden auf optischem Wege herangetreten werden. Zu diesem Zwecke wurden wässerige Lösungen der anhydridfreien Milchsäure und der einzelnen Anhydride in wechselndem Konzentrationsverhältnis gemischt. Nach der Mischung wurde die betreffende Lösung sofort photographiert und das Spektrum mit dem der anhydridhaltigen Milchsäure verglichen. Dabei war bemerkenswert, daß die Photogramme der Gemische: anhydridfreie Milchsäure-Lactylmilchsäure dem Spektrum der an-

hydridhaltigen Milchsäure viel mehr ähnelten als die der übrigen Mischungen, woraus zu schließen war, daß unter den Anhydriden der gewöhnlichen Milchsäure Lactylmilchsäure in überwiegender Menge vorhanden ist, daß aber die gewählten Konzentrationen der Gemische nicht denjenigen in der gewöhnlichen Milchsäure entsprachen. Es wurden deshalb die Konzentrationen der Komponenten der einzelnen Gemische sukzessive in der Weise geändert, daß in dem Maße, wie die Konzentration der Milchsäure vermindert, diejenige der Anhydride vermehrt wurde. Hierbei ergab sich, daß die Spektren der Gemische nur dann mit dem der gewöhnlichen Milchsäure übereinstimmten, wenn das Gemisch aus 2 Teilen Milchsäure und 1 Teil Lactylmilchsäure bestand (vgl. Figur 6). In den Figuren 5 und 6 sind von den vielen aufgenommenen Spektren nur einige der Grenzlösungen wiedergegeben.

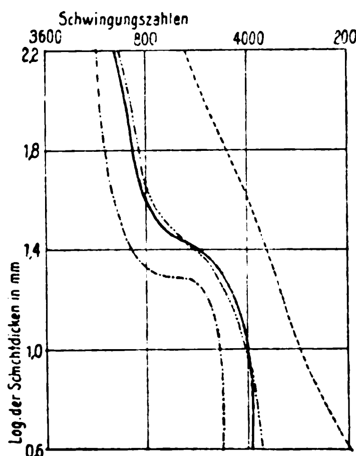


Fig. 6.

········ $n/_2$ anhydridfreie Milchsäure,

——— $n/_2$ anhydridhaltige Milchsäure,

- - - $n/_2$ Lactid + $n/_2$ Lactylmilchs. + $n/_2$ anhydridfreie Milchsäure,
1 Teil 2 Teile

—·—·— $n/_2$ Lactylmilchsäure + $n/_2$ anhydridfreie Milchsäure,
1 Teil 2 Teile

3. Schlußfolgerungen und praktische Nutzanwendung.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung geht hervor, daß die anhydridfreie Milchsäure einerseits und die anhydridhaltige Milchsäure anderseits typische optische Verschiedenheiten besitzen. Aus dem Verlauf der in Figur 5 und 6 wiedergegebenen Absorptionsspektren ergeben sich folgende Schlußfolgerungen:

1. In der reinen Milchsäure des Handels, die immer Anhydride enthält, sind von den verschiedenen Milchsäureanhydriden nicht vorhanden Lactid und Dimilchsäure.

2. Es entzieht sich vorläufig noch unserer Kenntnis, ob das eigentliche Milchsäureanhydrid und das Dimilchsäureanhydrid vorhanden sind, da deren Darstellung bisher nicht gelungen ist und infolgedessen ihre Spektren noch unbekannt sind. Auf Grund unserer jetzigen Erfahrungen, nach denen die Anhydrisierung der Carboxylgruppe nur einen geringen optischen Effekt hat, ist anzunehmen, daß die Spektren dieser beiden Anhydride nicht wesentlich von denjenigen der Milchsäure und Dimilchsäure abweichen. Es kann deshalb geschlossen werden, daß diese beiden Anhydride, wenn überhaupt, nur zu sehr geringen Anteilen vorhanden sein werden.

3. Die Anhydride der gewöhnlichen Milchsäure bestehen zum überwiegenden Teil, vielleicht sogar ausschließlich aus Lactylmilchsäure; das Verhältnis von Milchsäure zu Lactylmilchsäure beträgt etwa 2 : 1.

4. Die untersuchten Anhydride — Lactylmilchsäure, Lactid, Dimilchsäure — sind in ihren wässerigen Lösungen bei gewöhnlicher Temperatur auch in großer Verdünnung ziemlich beständig; deshalb findet bei der Auflösung der Milchsäure in Wasser bzw. beim Verdünnen ihrer konzentrierten Lösungen keine merkliche Veränderung der Lösungsgleichgewichte statt.

Das Ergebnis 3 erscheint plausibel, wenn man das technische Herstellungsverfahren der Milchsäure überblickt, das auf der Vergärung von verschiedenartigem kohlehydrathaltigen Rohmaterial beruht. Der Fabrikationsprozeß selbst kann dabei als aus drei Stufen bestehend betrachtet werden:

a) Die Vorbereitung des Rohmaterials in eine für die Gärung geeignete Form.

b) Der Gärprozeß, der durch Kontrolle der Temperatur und des Säuregrades ($H^{\cdot}$-Konzentration) überwacht wird.

c) Die Konzentrierung und Reinigung der rohen Gärungsmilchsäure, wobei, soweit bekannt, die erstere durch Eindampfen der Rohsäure in Kupferkesseln, die letztere entweder durch Kristallisation des Calcium- bzw. Zinksalzes oder durch Extraktion der Säure mittels Amylalkohol bzw. Äther bewerkstelligt wird.

Vorstehend ist gezeigt worden, daß bei der Destillation der Milchsäure primär Lactylmilchsäure und erst mit steigender Temperatur und bei längerer Erhitzung andere Anhydride entstehen. Es ist deshalb erklärlich, daß bei den technischen Herstellungsverfahren, die bei verhältnismäßig niederen Temperaturen ausgeführt werden, an Anhydriden vorwiegend Lactylmilchsäure gebildet wird.

Als praktische Folgerung ergibt sich aus dieser Erkenntnis die Folgerung, die bisherigen Analysenvorschriften für Milchsäure abzuändern, wie dies u. a. schon von W. Klapproth vorgeschlagen worden ist. Das Deutsche Arzneibuch, Ausgabe 5, gibt für die offizinelle Milchsäure einen Gehalt von annähernd 75% Milchsäure und 15% Anhydrid an. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung geht hervor, daß diese Angabe unzutreffend ist; die Säure enthält vielmehr 60% Milchsäure und 30% Anhydrid (Lactylmilchsäure), wie an folgendem praktischen Beispiel erläutert sei:

In einer Milchsäure seien bei der ersten Titration in der Kälte 70.8% „freie Säure", d. h. Milchsäure + Lactylmilchsäure, nach der Behandlung mit Natronlauge im Überschuß und nach der Rücktitration 84.9% Milchsäure gefunden worden. Die Differenz von 14.1% ergibt die als Lactylgruppe in der Lactylmilchsäure gebundene Milchsäure. Der Gesamtgehalt an Lactylmilchsäure, auf Milchsäure berechnet, ist somit 28.2%. In den zuerst bestimmten 70.8% sind also enthalten 56.7% Milchsäure und 14.1% Lactylmilchsäure. Dies ist jedoch nur die Hälfte der in der Lactylmilchsäure vorhandenen Milchsäure. Der Gesamtgehalt an Anhydrid, berechnet als Milchsäure, beträgt demnach 28.2%, derjenige an Milchsäure 56.7%.

---

110. Friedrich Reinitzer: Untersuchungen über Siambenzoe.

(Aus dem Botanischen Institut der Technischen Hochschule in Graz.)

Eingegangen am 1. Oktober 1925.

V. Das ganze Harz.

Durch die Untersuchungen, die ich bisher über die Siambenzoe veröffentlicht habe[1]), ist nunmehr ihre Zusammensetzung so vollständig aufgeklärt, daß sich ein sicherer Schluß auf die Zusammensetzung des ursprünglich aus der Pflanze ausfließenden Harzes ziehen läßt. Dem Botaniker und Physiologen ist es besonders wertvoll zu wissen, welche Substanzen als Folge des Wundreizes vom Benzoebaum erzeugt werden, wie also das Harz ursprünglich beim unmittelbaren Ausfließen beschaffen war. Es ist zweifellos, daß die Siambenzoe in diesem ursprünglichen Zustande eine ganz weiße, kristallinische Masse bildet und daß die in der Handelsware vorkommenden dünnen, glasigen, gelben Schichten und die ebenso beschaffene äußere Kruste nachträgliche Bildungen sind[2]). Betrachtet man das Harz zunächst nur in diesem ursprünglichen Zustande, so besteht es der Hauptmasse nach aus kristallisiertem Coniferylbenzoat (Lubanolbenzoat) dem etwas freie *d*-Siaresinolsäure und Benzoesäure beigemengt ist. Amorphes Coniferylbenzoat ist darin wahrscheinlich gar nicht oder nur in sehr kleiner Menge vorhanden. Da diese drei Körper durchwegs fest sind und das Harz als zähflüssige Masse ausgeflossen sein muß[3]), so muß es außerdem noch so viel eines flüssigen Lösungsmittels enthalten haben, als zur Bildung einer solchen zähen Flüssigkeit erforderlich ist. Der letzte Rest dieses Lösungsmittels ist jedenfalls der Benzoesäureester des Zimtalkohols,

---

[1]) Arch. d. Pharm. **252**, 341 (1914); **259**, 1 (1921); **259**, 60 (1921). — Arch. d. Pharm. u. Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. **5** (1925).

[2]) Arch. d. Pharm. **252**, 343, und **259**, 62.

[3]) Nach Kerr wird das Harz in Bambusröhren aufgefangen. Kew Bulletin **9**, 391 (1912). Nach Drouet ist es anfangs milchig und wird erst nach 5—6 Monaten hart und brüchig. (Les parfums de France 209 [1924]. — Ber. v. Schimmel & Co. 112 [1925]).

dessen Vorkommen in der Handelsware von Lüdy[4]) und Hofmann[5]) festgestellt worden ist. Ich erhielt aus dem Harz des Handels etwa 17% kristallisiertes und ungefähr 60% amorphes Coniferylbenzoat, so daß in der Handelsware etwa 77—80% kristallisiertes Coniferylbenzoat vorhanden sein müssen, wovon der größte Teil bei der Verarbeitung amorph wird. Von der *d*-Siaresinolsäure erhielt ich rund 6%. Um die vollständige Zusammensetzung des Harzes angeben zu können, müßte also noch die Menge der freien Benzoesäure und des Lösungsmittels bekannt sein.

Bei der Bestimmung der Menge der freien Benzoesäure hat man mit zwei Schwierigkeiten zu kämpfen. Die eine ist die außerordentlich leichte Verseifbarkeit des Coniferylbenzoats, die schon bei geringstem Überschuß von Alkali beginnt, und die andere ist der Umstand, daß der frei werdende Coniferylalkohol sofort selbst Alkali bindet, also wie eine Säure wirkt, so daß ein Überschuß an Alkali nach der völligen Sättigung der freien Benzoesäure nicht wahrgenommen werden kann. Bestimmt man die Menge der freien Säure durch Kristallisation aus den Mutterlaugen oder Ausschütteln der ätherischen Harzlösung mit sehr verdünnter Sodalösung, wie es Hofmann[6]) getan hat, so bekommt man auffallend niedrige Zahlen, die wohl auf starke Verluste bei diesem Verfahren schließen lassen. Hofmann erhielt nur 2.7 und 3.5%. Ich habe diese Bestimmung zunächst durch Titrieren einer alkoholischen Lösung mit alkoholischer Kalilauge versucht. Hierbei ist ein Indicator, der nur durch Alkalien gefärbt wird, wie Phenolphthalein, nicht verwendbar, da er erst wirksam wird, wenn bereits das ganze Coniferylbenzoat verseift und das Kaliumsalz des Coniferylalkohols gebildet ist. Es muß ein Indicator verwendet werden, der durch die Säure gefärbt wird und bei der Sättigung in eine andere Farbe umschlägt. Am besten verwendbar erwies sich mir Poirriersches Blau C4B, das noch gegen sehr schwache Säuren sehr empfindlich ist. Titriert man eine mit diesem Indicator versetzte alkoholische Harzlösung mit alkoholischer $n/_2$ Kalilauge, so wird die rein blaue Flüssigkeit zunächst grünstichig, später schwach trüb und dann ganz plötzlich gelb, wobei ein deutlicher Niederschlag (Coniferylkalium) auftritt, worauf der Farbenumschlag ziemlich rasch zurückgeht. In diesem Augenblick ist der Neutralitätspunkt schon überschritten. Wahrscheinlich liegt er an jener Stelle, wo die erste Trübung eintritt, doch ist dieser Punkt nicht sicher faßbar. Berechnet man die Menge der Benzoesäure nach der bis zum Farbenumschlag in Gelb verbrauchten Kalilauge, so erhält man jedenfalls zu hohe Zahlen. Ich erhielt so 14.2 bis 14.8%. Um der Wahrheit näher zu kommen, versuchte ich noch auf andere Weise die Benzoesäure zu bestimmen. Zunächst durch Ausschütteln der alkoholischen Harzlösung mit Petroläther, in der Erwartung, daß dieser entweder ausschließlich, oder doch hauptsächlich nur die freie Benzoesäure aufnehmen wird. Das letztere ist

---

[4]) Arch. d. Pharm. 231, 465 (1893).

[5]) Hofmann: Siambenzoe. Untersuchungen und Monographie. Zürich 1920, Leemann & Co. 94, 114.

[6]) a. a. O. S. 40, 93, 114.

zwar der Fall, aber eine völlige Trennung ist auch bei wiederholter Anwendung des Verfahrens nicht zu erreichen. Ganz einwandfrei gelang jedoch die Bestimmung durch so lange fortgesetztes Ausschütteln einer Benzollösung des Harzes mit einer wässerigen Aufschwemmung von Bariumcarbonat, bis ein Überschuß des Carbonats ungelöst bleibt. Die wässerige Lösung wurde filtriert, eingedampft und der Rückstand nach dem Glühen zunächst als Carbonat und dann noch als Sulfat gewogen.

1.1173 g Harz gaben 0.1064 g $BaCO_3$ und 0.1257 g $BaSO_4$, woraus sich 11.78% und 11.76% Benzoesäure berechnen, im Mittel 11.77%.

Die von verschiedenen Untersuchern gefundene Menge an freier Benzoesäure schwankt von 2.6 bis 22.34% (s. Hofmann S. 43). Das liegt jedenfalls zu einem guten Teil an dem zur Bestimmung verwendeten Verfahren, sicherlich aber auch an den Schwankungen in der Zusammensetzung der Handelssorten. Jedenfalls ist es aber unrichtig, daß Tschirch dafür nur die von Cocking und Kettle gefundenen hohen Zahlen angibt. (a. a. O. S. 1024.) Diese Zahlen beziehen sich alle auf die Handelsware, in der stets kleine Mengen von Geweberesten vorhanden sind. Diese betragen bei reinen Sorten nicht mehr als 1—2%. Das unmittelbar aus dem Baum fließende Harz enthält diese natürlich nicht, dafür aber eine größere Menge des Lösungsmittels. Man kann der Einfachheit halber annehmen, daß dieser Zuwachs an Lösungsmittel ungefähr ebenso groß ist, wie der Ausfall an Geweberesten. Endlich enthält das Harz stets etwas Wasser, dessen Menge ich in einem Falle mit 2.2% bestimmt habe (s. später). Daraus ergibt sich für das frische Harz folgende Zusammensetzung:

Kristallisiertes Coniferylbenzoat	77.8
Freie Benzoesäure	11.7
Freie *d*-Siaresinolsäure	6.0
Cinnamylbenzoat	2.3
Wasser	2.2
	100.0

Die angenommene Menge des Benzoats des Zimtalkohols dürfte wohl genügen, um dem ganzen Gemenge eine zähflüssige Beschaffenheit zu geben. Das ausgeflossene Harz verliert nun allmählich durch Verdunstung den größten Teil dieses Lösungsmittels, so daß davon nur noch 0.3% zurückbleiben, wie Lüdy und Hofmann übereinstimmend fanden. Gleichzeitig bildet sich eine amorphe und gefärbte Kruste und durch Oxydation eine geringe Menge Vanillin. Das erhärtete Harz, das nunmehr auch Gewebereste der Rinde umschließt, kann dann etwa folgendermaßen zusammengesetzt sein:

Kristallisiertes Coniferylbenzoat	67.8
Amorphes Coniferylbenzoat	10.0
Freie Benzoesäure	11.7
Freie *d*-Siaresinolsäure	6.0
Cinnamylbenzoat und Vanillin	0.3
Wasser	2.2
Gewebereste	2.0
	100.0

Ich betone ausdrücklich, daß diese Zahlen keinen Anspruch auf Genauigkeit machen können und nur einen annähernden Begriff von den Mengenverhältnissen geben sollen. Genaue Bestimmungen sind wohl gegenwärtig kaum durchführbar und werden erst nach eingehenderen Studien möglich sein. Selbstverständlich ändert sich überdies die Zusammensetzung mit der Sorte und dem Alter der Probe und es gelten daher diese Zahlen zunächst nur für die von mir untersuchte Sorte.

Wie ich schon in meiner letzten Mitteilung angegeben habe, zeigt die Siambenzoe die Eigentümlichkeit, daß ihre klare Lösung in Äther beim starken Verdünnen mit dem Lösungsmittel eine geringe Menge eines feinflockigen, weißen Niederschlages fallen läßt, der beim Filtrieren und Auswaschen mit Äther sehr rasch rötlich und bräunlich wird und sich in Aceton mit hellbrauner Farbe löst. Verwendet man zur Darstellung dieses Körpers ein ganz weißes Harz und arbeitet möglichst rasch, so erhält man ihn ganz blaß gefärbt und seine Acetonlösung ist lichtgelb. Den gleichen Körper erhält man auch beim Verdünnen der Benzollösung des Harzes mit viel Benzol. Dieser stets feinflockige Niederschlag ist wohl zu unterscheiden von jenen Fällungen, die ebenfalls durch Äther beim Lösen und starken Verdünnen solcher amorpher Harzanteile entstehen, die durch längeres Liegen teilweise in Äther unlöslich geworden sind. Diese letzteren Fällungen sind stets milchig, ballen sich nicht zu Flocken, sondern ziehen sich langsam zu gelblichen, durchsichtigen, schmierigen Überzügen der Gefäßwand zusammen. Es kann aber sehr leicht geschehen, daß sich diese zweite Art von Fällungen der ersten Art in kleinerer oder größerer Menge beimengt und dadurch Irrtümer veranlaßt. Aus diesem Grunde konnte ich anfangs über die Natur dieses Körpers keine Sicherheit erlangen, da er bei der Verseifung je nach der Art der Darstellung entweder gar keine Benzoesäure gab, oder nur ganz kleine oder auch größere Mengen von ihr lieferte. Stellt man sich jedoch die Ätherfällung aus ganz frischem, weißem Harz durch starkes Verdünnen der klaren Ätherlösung her, so liefert sie beim Verseifen niemals Benzoesäure, ist also kein Benzoat. Dieser Körper zeigt vielmehr alle Eigenschaften des polymeren, freien Coniferylalkohols. Er ist anfangs ganz hellgelblich oder bräunlich, wird aber am Filter schnell rötlichbraun und braun. Je nach der Farbe schmilzt er bei 95°, 128°, 129°, 156°. Beim Behandeln mit alkoholischer Kalilauge geht er in Coniferylkalium über, das in Alkohol schwer löslich ist, durch Wasser teilweise zersetzt wird und dabei Kaliumhydroxyd abgibt. Der Körper verhält sich gegen Lösungsmittel und gegen Eisenchlorid genau so, wie es Tiemann für den polymerisierten Coniferylalkohol beschrieben hat. Die Elementaranalyse einer solchen aus rein weißem Harz dargestellten Ätherfällung ergab Zahlen, die auf Coniferylalkohol recht gut stimmen.

4.732 mg Sbst.: 11.47 mg CO_2, 2.76 mg H_2O.

$C_{10}H_{12}O_3$. Ber.: C 66.64, H 6.72.
Gef.: C 66.12, H 6.53.

Eine andere Ätherfällung, die aus den Mutterlaugen der Kristalle des Coniferylbenzoats (= Lubanolbenzoats) dargestellt worden war

ergab bei der Analyse Zahlen, die auf eine Beimengung von polymerisiertem Coniferylbenzoat schließen lassen.

0.07475 g Sbst.: 0.1862 g CO_2, 0.0391 g H_2O.

5 Mol. Coniferylalkohol + 1 Mol. Coniferylbenzoat. Ber.: C 67.87, H 6.46.
Gef.: C 67.95, H 5.85.

Auch eine Methoxylbestimmung, die in einer derartigen Ätherfällung vorgenommen worden ist, spricht für eine Beimengung von Coniferylbenzoat.

0.1890 g Sbst.: 0.1928 g AgJ.
Ber.: 17.22% Methoxyl. Gef.: 13.46%.

Diese Ätherfällung läßt sich übrigens leicht nach Schotten-Baumann benzoylieren und liefert dabei als lichtgefärbten klumpigen Niederschlag einen Körper mit allen Eigenschaften des aus dem amorphen Coniferylbenzoat hergestellten Dibenzoats, nur schmilzt er nicht wie dieses bei 85°, sondern erst bei 98°, offenbar infolge noch stärkerer Polymerisation.

Daraus ist ersichtlich, daß die aus ganz weißem Harz erhaltene Ätherfällung aus freiem, polymerisiertem Coniferylalkohol besteht, der in der gehaltreicheren Harzlösung löslich ist, beim starken Verdünnen mit Äther aber, infolge seiner Schwerlöslichkeit in diesem, herausfällt. War aber das Harz, aus dem die Ätherfällung erhalten war, durch öfteres Lösen und Eindunsten bereits teilweise polymerisiert, dann ist diesem Coniferylalkohol mehr oder weniger vom polymerisierten Benzoat beigemengt.

Ich habe schon in meiner 4. Mitteilung gezeigt, daß das amorphe Coniferylbenzoat stets kleinere oder größere Mengen von freiem Coniferylalkohol enthält. Die Beobachtungen über die Zusammensetzungen der Ätherfällungen geben eine weitere Bestätigung dieser Tatsache. Offenbar zerfällt ein kleiner Anteil des Coniferylbenzoats leicht in seine Bestandteile. Die Menge des freien Coniferylalkohols im Harz ist immer sehr gering. Ich habe sie nicht bestimmt, schätze sie aber auf höchstens 1% des ursprünglichen Harzes. Ihr entspricht natürlich auch nur eine sehr kleine Menge freier Benzoesäure. Die Hauptmasse dieser wird also schon bei der Bildung des Harzes von der Pflanze erzeugt.

Die Spaltung des Coniferylbenzoats kann entweder mit oder ohne Aufnahme von Wasser erfolgen. In letzterem Falle dürften 2 Moleküle des Benzoats unter Austritt eines Moleküls Benzoesäure und Bildung eines ätherartigen Körpers in Wechselwirkung treten, wie ich es schon in meiner 4. Mitteilung angegeben habe[7]). Es wäre jedoch auch möglich, daß sich dem Harze schon beim Ausfließen aus dem Baume eine kleine Menge Wasser beimengt und eine Spaltung von Coniferylbenzoat bewirkt. Vielleicht liegt eine Bestätigung für diese Annahme in der Tatsache, daß bei dem Versuche, aus ursprünglichem Benzoeharz durch Erhitzen auf 120° bis 130° Benzoesäure zu gewinnen, anfangs stets etwas Wasser austritt und sich verdichtet, bevor sich noch die ersten Benzoesäurekristalle ansetzen. Ich habe in einem Falle die Menge dieses Wassers mit 2.21%

[7]) Arch. d. Pharm. 1925, Heft 5, S. 8 und 12.

des ursprünglich weißen Harzes bestimmt. Das Harz wurde zu diesem Behufe in eine mit CO_2 gefüllte Glasröhre eingeschmolzen und durch 6 Tage an einem Ende in einem Wärmschrank auf 126° erhitzt. Dann wurde das Rohrstück, das die Benzoesäure und das Wasser enthielt, abgeschnitten, gewogen und durch Trocknen über $CaCl_2$ der Wasserverlust bestimmt. 1.3917 g Harz gaben 0.0308 g Wasser, d. i. 2.21%.

Es ist eine sehr alte Erfahrung, daß Benzoeharz beim Erhitzen auf 120° bis 140° einen großen Teil seiner Benzoesäure abgibt, aber den letzten Rest fest zurückhält[8]). Das gleiche Verhalten zeigt auch das kristallisierte und amorphe Coniferylbenzoat. Je nach der angewandten Temperatur und der Dauer des Erhitzens erhält man verschiedene Mengen Benzoesäure. Vier Bestimmungen wurden in der Weise ausgeführt, daß das Harz in mit H oder CO_2 gefüllten Röhren eingeschmolzen und längere Zeit in einem Wärmschrank erhitzt wurde. Das Rohr wurde dann zerschnitten, die Benzoesäure über $CaCl_2$ getrocknet und das Rohrstück samt der Benzoesäure und dann nach deren Vertreibung durch gelindes Erwärmen gewogen. Bei der 3. Bestimmung wurde beständig abgesaugt, was offenbar zu Verlusten geführt hat. Die Bestimmungen ergaben:

1.	Erhitzen durch	10 Tage	auf 120°	in H	22.85%
2.	„ „	7 „	„ 120°	„ H	24.38%
3.	„ „	1 Tag	„ 130°	„ H unter Absaugen	16.58%
4.	„ „	6 Tage	„ 126°	„ CO_2	27.13%

Diese Benzoesäure stammt also teilweise von der freien Benzoesäure des Harzes, teilweise von der Zersetzung des Coniferylbenzoats. Wenn letztere in der früher angebenen Weise verläuft, so muß hierbei die Hälfte der gebundenen Benzoesäure frei werden. Wenn das Harz die früher (S. 133) angegebene Zusammensetzung hat, so enthalten die darin befindlichen 77.8 Teile Coniferylbenzoat 33.41 Teile gebundene Benzoesäure, von der die Hälfte, das ist 16.70, frei wird und heraussublimiert. Dazu 11.70% freie Benzoesäure macht 28.40% durch Erhitzen gewinnbare Benzoesäure, was mit der höchsten, durch den Versuch erhaltenen Zahl — 27.13 — sehr befriedigend übereinstimmt. Man kann dies immerhin als einen Wahrscheinlichkeitsbeweis für die Richtigkeit der Annahme über die Art der Zersetzung des Coniferylbenzoats beim Erhitzen ansehen.

Aus der hier gegebenen Darstellung geht hervor, daß die Ergebnisse der unter Tschirchs Leitung von Lüdy ausgeführten Untersuchung der Siambenzoe gegenwärtig nicht mehr haltbar sind. Schon im Jahre 1921, in dem ich meine 2. und 3. Mitteilung veröffentlichte, war dies nicht mehr zweifelhaft. Trotzdem gibt Tschirch in der 19. Lieferung des III. Bandes seines Handbuches der Pharmakognosie, die im April dieses Jahres, also 4 Jahre später, erschienen ist, unbegreiflicherweise eine ganz unrichtige Darstellung von der Zusammensetzung der Siambenzoe[9]). Er behauptet, daß die weiße

[8]) Die Literatur darüber bei Hofmann a. a. O. S. 59 bis 62.

[9]) Ich habe die Sonderabdrücke meiner zweiten und dritten Mitteilung im August 1921 an Tschirch geschickt. Er scheint sie allerdings trotzdem nicht zu kennen, da er im Literaturverzeichnis nur meine erste Arbeit anführt und die späteren Arbeiten auch in den Nachträgen nicht erwähnt.

kristallinische Hauptmasse des Harzes aus „Benzoesäure-Benzoresinolester" bestehe und die rötlichgelbe Rindenschicht aus dem „Benzoesäure-Siaresinotannolester" und daß ich in dem Harze Siaresinolbenzoat nachgewiesen hätte. Ich habe aber, ganz im Gegenteil, ganz einwandfrei festgestellt, daß die *d*-Siaresinolsäure die ich ursprünglich Siaresinol nannte, im Harze in völlig freiem Zustande vorkommt, daß also darin gar kein Siaresinolbenzoat vorhanden ist. Auch Hofmann ist durch seine Untersuchungen zu den gleichen Ergebnissen gekommen und hebt es ganz besonders hervor[10]). Überdies hat Zinke nachgewiesen, daß ein Siaresinolbenzoat gar nicht darstellbar ist[11]), also gar nicht besteht, was übrigens schon Lüdy festgestellt hatte. Ich habe ferner festgestellt, daß die Hauptmasse des Harzes aus Lubanolbenzoat besteht, das von Zinke als Coniferylbenzoat erkannt worden ist. Der „Benzoesäurebenzoresinolester" und der „Benzoesäuresiaresinotannolester" Lüdys sind also endgültig aus der Literatur zu streichen. Es muß das deshalb ausdrücklich betont werden, weil der Uneingeweihte aus der Darstellung Tschirchs den Eindruck erhalten muß, daß das Harz sowohl die von Lüdy angegebenen beiden Ester als auch die von mir gefundenen Substanzen nebeneinander enthalte, was völlig unrichtig wäre. Tschirch sagt dann weiter, er habe den Eindruck, daß die von mir gefundenen Substanzen in ihrer Mehrheit Umwandlungsprodukte einer im Sekret vorhandenen Substanz seien und er betrachte das Vorhandensein einer oxydablen Primärsubstanz (eines Protoretins) als durch mich erwiesen. Auch darin irrt Tschirch ganz wesentlich. Die von mir gefundenen Substanzen sind durchaus keine Umwandlungsprodukte einer ursprünglich vorhanden gewesenen Substanz, sondern sie sind die ursprünglich im Harz vorhandenen Substanzen selbst. Gerade umgekehrt ist das von Tschirchs Schüler Lüdy gefundene „Resinotannol" ein Umwandlungsprodukt einer ursprünglich im Harz vorhandenen Substanz. Tschirch gibt dies auch ganz allgemein für alle seine „Tannolester" an und es ist unverständlich, wie er hier das Gegenteil behaupten kann. Lüdy hat durch wochenlanges Behandeln des Harzes mit freiem Alkali am Wasserbad einen tiefbraunen, stark oxydierten und polymerisierten Körper erhalten, der das Tschirchsche Siaresinotannol ist. Dieser Körper ist in der Siambenzoe, auch in der Rindenschicht der Handelsware, gar nicht vorhanden; er ist ein Kunstprodukt. Die Rindenschicht enthält nur ein amorph gewordenes, leicht oxydierets und polymerisiertes Coniferylbenzoat.

Die Kenntnis der Zusammensetzung der Siambenzoe ermöglicht es nunmehr auch, sich eine zutreffende Vorstellung von der Entstehung dieses Harzes zu machen. Man war ursprünglich der

---

[10]) a. a. O. S. 82 u. 120.

[11]) Zinke u. Lieb, Monatsh. f. Chem. **39**, 630 u. 631.

Meinung, daß die Siam- und Sumatrabenzoe, trotz ihrer verschiedenen Zusammensetzung, vom gleichen Baum stammen. Tschirch nahm zur Erklärung dieses Widerspruches an, daß der Stammbaum der Siambenzoe eine „physiologische Varietät“ des Sumatrabenzoebaumes sei, d. h. daß sich beide Bäume zwar äußerlich gleichen, aber einen verschiedenen Stoffwechsel haben. Der Physiologe muß eine solche Annahme von vornherein ablehnen, da eine Änderung des Stoffwechsels unbedingt auch eine Änderung der äußeren Gestalt nach sich ziehen muß. In der Tat haben auch die neueren Berichte ergeben, daß die Siambenzoe von mindestens zwei, vielleicht sogar drei verschiedenen Bäumen stammt, die von Styrax Benzoin, dem Stammbaum der Sumatrabenzoe, verschieden sind, nämlich von Styrax benzoides Craib, Styrax tonkinense Craib und vielleicht noch von Styrax siamensis Rordorf[12]). Offenbar ist das Harz dieser verschiedenen Arten nicht ganz gleich, wodurch sich die starken Abweichungen in den Angaben der verschiedenen Beobachtungen über die chemische Zusammensetzung am natürlichsten erklären würden. Ob in den Bäumen, welche die Siambenzoe liefern, von vornherein Harzgänge vorhanden sind, oder ob solche erst infolge des Wundreizes im nachträglich gebildeten Neuholz entstehen, wie bei Styrax Benzoin, ist nicht sicher bekannt; doch ist letzteres wegen der nahen Verwandtschaft der Bäume wahrscheinlicher. Die Angaben über die Gewinnungsweise des Harzes lauten ungemein verschieden[13]). Am häufigsten wird von Schnittwunden berichtet, selten von Klopfen der Rinde. Danach ist es am wahrscheinlichsten, daß das Cambium des Baumes entweder durch Schneiden oder durch Klopfen, vielleicht auch, wie mir am wahrscheinlichsten dünkt, durch beides zusammen, stark verletzt und heftig gereizt wird. Es ist nun sehr wahrscheinlich, daß das Cambiumgewebe des Benzoebaumes eine Verbindung des Coniferylalkohols, wahrscheinlich geradezu Coniferylbenzoat oder dessen Zuckerester (Glucosid), in kleiner Menge enthält, die wahrscheinlich bei der Verholzung der Zellwände eine wichtige Rolle spielt und daß es durch den heftigen Wundreiz seinen Stoffwechsel derart ändert, daß er nunmehr große Mengen von Coniferylbenzoat und Benzoesäure, nebst den kleineren Mengen der übrigen, in der Siambenzoe vorhandenen Stoffe erzeugt. Für das Vorkommen einer Verbindung des Coniferylalkohols im Cambiumgewebe der Benzoebäume spricht zunächst die Tatsache, daß das Coniferin, d. i. der Zuckerester des Coniferylalkohols, im Cambiumgewebe aller darauf untersuchten Nadelhölzer gefunden worden ist, daß es ferner auch in der Zuckerrübe und im Spargel, also auch in Angiospermen, und zwar besonders in den holzigen Teilen dieser Gewebe, und endlich auch im Fichtenholz selbst vorkommt. Daraus kann man den Schluß ziehen, daß Verbindungen des Coniferylalkohols, die bei verschiedenen Pflanzen verschiedener Art sein dürften, bei der Verholzung der Zellwände eine wesentliche und wichtige Rolle spielen

[12]) Tschirch läßt diese Art nicht gelten. Pharmakognosie III, 1016.

[13]) Eine Zusammenstellung der Angaben darüber bei Hofmann, Siambenzoe, S. 25 bis 28. Eine neue Angabe bei Drouet a. a. O. (s. Anm. 3).

und daher im Cambiumgewebe der Holzgewächse, dem Sitze der Holzbildung, beständig erzeugt werden. Offenbar haben nun die Benzoebäume und wahrscheinlich auch andere Holzgewächse die Eigentümlichkeit, auf heftigen Wundreiz ihres Cambiumgewebes mit Erzeugung eines großen Übermaßes einer Verbindung des Coniferylalkohols und einiger anderer Stoffe zu antworten und diese aus der Wunde abzuscheiden und vielleicht auch in eigens gebildeten Harzgängen aufzuhäufen. Es ist hier nicht der Ort, auf die zahlreichen Zusammenhänge und Folgerungen einzugehen, die sich aus diesem Gedankengang ergeben. Ich werde dies demnächst in einer besonderen Mitteilung ausführlich tun.

Es könnte leicht scheinen, daß diese hier gebrachte Vorstellung über die Entstehung des Benzoeharzes noch allzusehr mit ungewissen Annahmen und Vermutungen arbeitet und daher eine geringe Wahrscheinlichkeit hat. Wenn man sie aber mit den älteren Vorstellungen vergleicht, wird man zugeben müssen, daß sie weit besser begründet und viel wahrscheinlicher ist als jene. Lüdy hat seinerzeit, einem Gedankengang Tschirchs folgend, in der Rinde von Styrax Benzoin einen „Gerbstoff" gesucht und gefunden in der Hoffnung, einen chemischen Zusammenhang dieses Körpers mit seinem „Resinotannol" aufzufinden. Natürlich war ein solcher Zusammenhang nicht zu entdecken. Jeder dieser beiden Körper war ja ganz unrein und stark verändert und die Grundlage für die Annahme eines solchen Zusammenhanges bilden nur ein paar Farbenreaktionen. Der Gedanke des Zusammenhanges zwischen „Gerbstoffen" und „Harzen", der zuerst von Wiesner aufgestellt worden war, mußte denn auch schließlich fallen gelassen werden. Tschirch hat dann später (1919) angenommen, daß die Muttersubstanzen der Resinole und Resinolsäuren Phytosterine seien und daß tiefgreifende Verletzungen bei harzliefernden Pflanzen zu einer „Phytosterinhyperbolie" führen. Auch diese Annahme gründet sich auf einige Farbenreaktionen, nämlich die sogenannten Cholesterinreaktionen, und ist ebenso unhaltbar wie die frühere. Cholesterinartige Körper scheinen nur bei wenigen Harzen (Elemiharzen) eine Rolle zu spielen. Gegenüber diesen sehr unvollkommen begründeten Annahmen ist die von mir zunächst nur für die Siambenzoe vorgebrachte Meinung, daß der Sitz ihrer Entstehung nur im Cambiumgewebe zu suchen ist und daß dieses auch im unverletzten Zustande Coniferylbenzoat und Benzoesäure in kleiner Menge erzeugt, beträchtlich wahrscheinlicher, da sie sich auf sichere Untersuchungen stützt. Diese Annahme fügt sich überdies sehr schön in eine Reihe lange bekannter Tatsachen ein, die dadurch in einen bisher unbeachteten Zusammenhang kommen.

Zum Schluß möchte ich die wichtigsten Ergebnisse meiner Untersuchungen in folgender Art zusammenfassen:

1. Die Siambenzoe ist ursprünglich eine rein weiße, ganz kristallinische Masse. Die amorphe Rindenschicht der Handelsware ist eine nachträgliche Bildung. Dasselbe gilt wahrscheinlich auch von den eingesprengten dünnen, amorphen Schichten.

2. Sie besteht hauptsächlich aus kristallisiertem Coniferylbenzoat und etwas freier Benzoesäure und freier *d*-Siaresinolsäure,

die ursprünglich mit wenig Cinnamylbenzoat einen dicken Kristallbrei bilden, der später durch Verdunsten des Lösungsmittels fest und hart wird. Durch Oxydation des Coniferylbenzoats entsteht beständig sehr wenig Vanillin.

3. Die von Lüdy gefundenen Benzoate des Benzoresinols und des Siaresinotannols sind endgültig zu streichen.

4. Die Siambenzoe ist nicht schwierig verseifbar (Tschirch, Lüdy), sondern ungemein leicht. Eine kleine Menge freien Coniferylalkohols in der Siambenzoe rührt offenbar von der freiwilligen Zersetzung des Coniferylbenzoats, vielleicht unter Mitwirkung von etwas Wasser, her. Beim trockenen Erhitzen auf 120° bis 130° verliert dieses Benzoat die Hälfte der Benzoesäure.

5. Die glasige gefärbte Rindenschichte der Handelsware entsteht durch Übergang des kristallisierten Coniferylbenzoats in amorphes, unter gleichzeitiger Oxydation und Polymerisation. Dies vollzieht sich bei hinreichend langem Liegen schon bei gewöhnlicher Temperatur, schneller bei erhöhter.

6. Bei der Behandlung der Siambenzoe mit Lösungsmitteln geht ein sehr großer Teil des kristallisierten Coniferylbenzoats in den amorphen Zustand über.

7. Die Siambenzoe entsteht durch eine krankhafte Tätigkeit des verwundeten Cambiumgewebes, das Verbindungen des Coniferylalkohols enthält, die bei ungestörter Lebenstätigkeit bei der Verholzung der Zellwände verwendet werden. Sie hat die Erzeugung eines großen Übermaßes von Coniferylbenzoat und kleinerer Mengen der übrigen Bestandteile des Harzes zur Folge.

---

111. H. Dieterle:

Beitrag zur Kenntnis der ölhaltigen Samen von Datura alba Nees[1]).

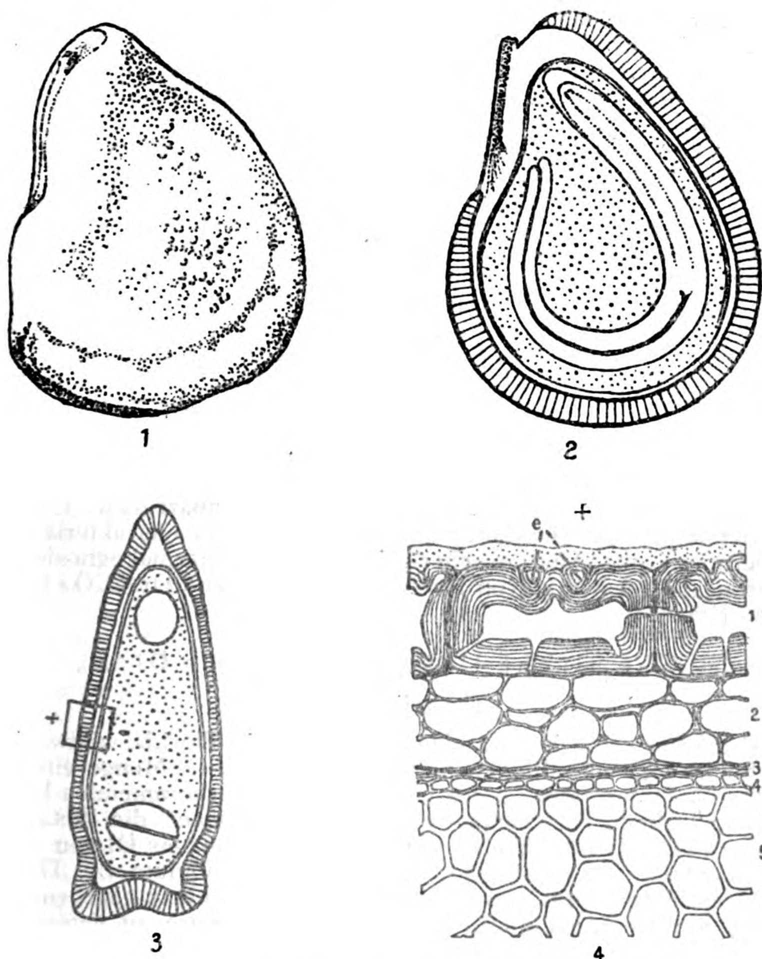
(Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg und der Pharmazeutischen Abteilung des Chemischen Instituts der Universität Kiel.)

Eingegangen am 15. September 1925.

Das fette Öl aus dem Samen von Datura stramonium L. war, soweit aus dem mir zu Gebote stehenden Schrifttum ersichtlich ist, schon mehrfach Gegenstand eingehender Untersuchung. Auch finden sich über die Samen der gebräuchlichen und weniger selten vorkommenden Daturaarten genaue pharmakognostische Beschreibungen. Soweit jedoch aus dem einschlägigen Schrifttum zu ersehen war, finden sich keine genaueren Aufzeichnungen und Beschreibungen über die Samen von Datura alba Nees. Aus diesem Grunde will ich der

[1]) Die Samen sind mir in liebenswürdiger Weise von Herrn Dr. Shoji Osada, der mehrere Semester im Marburger Institut tätig war, überlassen worden, wofür ich auch an dieser Stelle ihm meinen besten Dank sage.

chemischen Untersuchung des fetten Öles aus den Samen von Datura alba Nees eine kurze Beschreibung derselben an Hand der beigefügten Zeichnungen[2]) vorausschicken.



Beschreibung der Samen.

Die Samen sind 4—6 mm lang, zusammengedrückt und zeigen nierenförmige Gestalt. Ihre Farbe ist ein mattes Hellgelb bis Hellbraun; am Nabel sind sie bedeutend heller, fast weiß. An der Ober-

²) Herr Professor Dr. Claussen war so liebenswürdig, mir durch seinen Assistenten, Herrn Dr. Potthoff, die Zeichnungen anfertigen zu lassen. Ich möchte nicht versäumen, beiden Herren für das Entgegenkommen auch an dieser Stelle bestens zu danken.

fläche sind die Samen nur wenig grubig punktiert (Fig. 1). Hierdurch sowohl wie durch ihre hellere Farbe unterscheiden sie sich in ganz charakteristischer Weise von den Samen von Datura stramonium L., die ja bekanntlich außen stark grubig punktiert und von fast schwarzer Farbe sind.

Das Bild des Längsschnittes durch den Samen (Fig. 2) weicht nur unwesentlich von demjenigen des Samens von Datura stramonium ab. Bei beiden Samen ist der Keimling fast randständig und stark gekrümmt.

Der Querschnitt durch den Samen (Fig. 3) zeigt ein stark ausgebildetes Nährgewebe.

Im reifen Samen findet man nur wenige Schichten eines wohlerhaltenen Parenchyms (Fig. 4, 2) unter der Epidermis, während die ganze innere Partie (Fig. 4, 3) obliteriert und partiell resorbiert ist. Bei zunehmender Reife zeigen die stark vergrößerten Epidermiszellen eine ziemlich starke Verdickung. Das Integumentargewebe führt reichlich Stärke, und zwar wohl aus dem Grunde, weil die Verdickung der Epidermiszellen (Fig. 4, 1) bei fortschreitender Reife eine immer größere wird und deshalb viel Baumaterial erfordert. Die Epidermiszellen sind an der Oberfläche so stark ineinander verzahnt, daß beim Querschnitt außer den Zellen an sich auch stets die Verzahnungen der Nachbarzelllen getroffen werden. Die kleinen Zellen *(e)* in Figur 4, die scheinbar in die Außenwand eingebettet liegen, sind Schnitte durch derartige Verzahnungen oder Zapfen der Nachbarzellen. Über die Entwicklung dieser für die Stramoniumsamen sehr charakteristischen Epidermis vgl. Anatomischer Atlas der Pharmakognosie und Nahrungsmittelchemie, von Dr. A. Tschirch und Dr. O. Österle, S. 286 [1900].

Chemische Untersuchung des Öles.

Theoretischer Teil.

Die Samen von Datura alba Nees, einer in Florida wildwachsenden Solanacee, enthalten in nicht unbeträchtlicher Menge ein fettes Öl. Da die Datura alba zu den weniger häufig vorkommenden Daturaarten zu rechnen ist, erschien es nicht uninteressant, die Zusammensetzung dieses Öles näher zu untersuchen. Wenn das Öl von Datura alba ebenfalls wie dasjenige von Datura stramonium L. „Daturinsäure“ enthalten sollte, war vielleicht die Möglichkeit gegeben, einen Beitrag zur Kenntnis dieser vielumstrittenen Säure zu liefern.

Bei der Bestimmung der physikalischen Konstanten des Öles fällt die verhältnismäßig hohe Refraktometerzahl des Öles auf; die Jodzahl läßt kaum auf ein trocknendes Öl schließen.

In erster Linie wurden die gesamten Fettsäuren aus dem Öle dargestellt; die Trennung der Fettsäuren in gesättigte und ungesättigte wurde nach dem von Farnsteiner[3]) ausgearbeiteten Verfahren ausgeführt.

Da die Bestimmung der Polenske-Zahl nur einen recht geringen Gehalt an flüchtigen Fettsäuren ergab, und da das nur in ge-

[3]) Zeitschr. f. Unters. der Nahr.- u. Genußm., 1, 390 (1898); 2, 1 (1899).

ringer Menge zur Verfügung stehende Öl eine weitere Untersuchung dieser flüchtigen Säuren nicht zuließ, wurde versucht, durch Bestimmung des Molekulargewichts nach den von Arnold[4]) gemachten Angaben Rückschlüsse auf die Zusammensetzung dieser Säure zu machen. Das gefundene Molekulargewicht beträgt 115.0; da das Molekulargewicht der Capronsäure 116 beträgt, darf wohl mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden, daß die flüchtigen Säuren des Daturaöles in der Hauptsache aus Capronsäure bestehen.

Zur Trennung der Gesamtfettsäuren in gesättigte und ungesättigte wurde das von Tortelli und Ruggeri[5]) ausgearbeitete Verfahren über die Bleisalze in Anwendung gebracht.

Die gesättigten Fettsäuren lassen sich durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol oder noch besser durch fraktionierte Fällung mit Magnesiumacetat nach der von Heintz[6]) ausgearbeiteten Methode trennen. Es gelang auf diese Weise, zwei Fraktionen zu erhalten, deren eine den Schmp. 55° zeigte und deren Molekulargewicht ungefähr bei 270 lag, wohingegen die andere einen Fp. von 62.5° zeigte und ein Molekulargewicht von 256 hatte. Die letztere Fraktion bestand wohl aus Palmitinsäure, während die erstere die schon obenerwähnte Daturinsäure darstellen dürfte.

Arachin- und Stearinsäure waren unter den Bestandteilen der gesättigten Säuren des Daturaöles nicht nachzuweisen.

Die Daturinsäure, die in dem fetten Öle von Datura stramonium zuerst von Gérard[7]) aufgefunden wurde, war seit ihrer Entdeckung häufig Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen, da über die einheitliche Zusammensetzung der Daturinsäure die Ansichten geteilt waren. Nach den Untersuchungen von Gérard (l. c.) kommt der Daturinsäure die Formel $C_{17}H_{34}O_2$ zu; sie soll eine gesättigte einbasische Säure darstellen. Die Zweifel an der einheitlichen Zusammensetzung der Daturinsäure wurden dadurch verstärkt, daß es sich bei erneuter eingehender Untersuchung anderer im Tier- und Pflanzenreich aufgefundenen Heptadecylsäuren gezeigt hat, daß es sich um Gemische von Palmitin- und Stearinsäure gehandelt hat; es sei hierbei nur an die von Chevreul aus dem Menschenfett isolierte Heptadecylsäure erinnert, die nach den Untersuchungen von Heintz jedoch aus einem Gemisch von Palmitin- und Stearinsäure bestehen soll.

Kurze Zeit nach dem Erscheinen der Gérardschen Arbeit über die Daturinsäure wurde von Nördlinger[8]) auch im Palmöl neben geringen Mengen von Stearinsäure und Palmitinsäure eine bei 56.5 bis 57° schmelzende, gesättigte Säure erhalten; auf Grund der physikalischen Eigenschaften dieser Säure glaubt Nördlinger, daß dieselbe mit der von Gérard aus Datura stramonium erhaltenen identisch sei und hat zum Beweis hierfür das Silber-, Blei- und Magnesium-

[4]) Zeitschr. f. Unters. der Nahr.- u. Genußm., 23, 129 (1912).
[5]) Chem. Zeitung, 22, 600 (1898).
[6]) Journ. f. prakt. Chem., 66, 1 (1855).
[7]) Ann. chim. phys., (VI) 27, 549 (1892); Compt rend. 111, 305 (1890); 120, 565—567.
[8]) Zeitschr. f. angew. Chem., 110 (1892).

salz dargestellt; ferner konnte er feststellen, daß seine Heptadecylsäure bei 223—225° unter einem Druck von 15 mm unzersetzt siedet. Auch Holde[9]) konnte im Öl von Datura stramonium ebenfalls die Daturinsäure, neben zwei anderen Säuren von teils höherem, teils niedrigerem Molekulargewicht, isolieren. Obgleich Holde in Gemeinschaft mit Stange[10]) die Daturinsäure auch im Olivenöl, und Kreis und Hafner[11]) im Schweineschmalz finden konnten, glaubt Holde doch annehmen zu müssen, daß es sich bei der Daturinsäure um ein Gemisch aus Palmitin- und Stearinsäure mit einigen hochmolekularen Säuren handle, da er bei sehr vorsichtiger und häufiger fraktionierter Kristallisation stets neben der Daturinsäure noch Säuren mit höherem und niedrigerem Molekulargewicht erhielt. Auch der Hinweis auf die verschiedene Löslichkeit der Daturinsäure einerseits und der Palmitin- und Stearinsäure andererseits in Alkohol, auf die Kreis und Hafner (l. c.) hinwiesen, konnten die Zweifel an der einheitlichen Natur der Daturinsäure nicht zum Schweigen bringen. Im Jahre 1911 haben sich H. Meyer und R. Beer[12]) mit der Untersuchung der aus Datura stramonium gewonnenen Daturinsäure eingehend beschäftigt, nachdem diese beiden Forscher kurze Zeit vorher die Daturinsäure auch im fetten Öle der Kaffeebohnen[13]) festgestellt hatten. Nach den Untersuchungen von Meyer und Beer (l. c.) handelt es sich jedoch bei der Daturinsäure um einen einheitlichen Körper. In neuester Zeit haben auch Heiduschka und K. Lüft[14]) die Daturinsäure, die sie aus dem fetten Öle von Oenothera biennis erhalten haben, eingehender Untersuchung unterworfen. Heiduschka und Lüft kommen auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß, daß die Daturinsäure wohl ein Gemisch von Palmitin- und Stearinsäure bzw. hochmolekularer Säuren sei. Heiduschka und Lüft weisen zur Bekräftigung ihrer Annahme auch noch darauf hin, daß bis jetzt noch in keinem Falle die *n*-Heptadecylsäure vom Fp. 60° gefunden wurde; aus diesem Grunde müßte man das Vorkommen einer Iso-Heptadecylsäure mit verzweigter Kohlenstoffatomkette annehmen, während bis jetzt von allen festen Säuren stets nur die Säure mit einer geraden Kette von Kohlenstoffatomen in der Natur sich gefunden habe.

Wie bereits oben erwähnt, konnte aus dem Öle von Datura alba sowohl durch fraktionierte Kristallisation als auch durch fraktionierte Fällung eine bei 55—56° schmelzende Säure erhalten werden, die in ihren Eigenschaften der Daturinsäure sehr ähnlich ist. Sie kristallisierte aus Alkohol in feinen kleinen Nädelchen, und das Magnesiumsalz, das ebenfalls in feinen Nädelchen aus Alkohol erhalten werden konnte, zeigte den Fp. 136—140°. Die Eigenschaften der aus dem Daturaöl isolierten Säure stehen also in bester Übereinstimmung mit den im Schrifttum verzeichneten Eigenschaften der Daturinsäure. Den eindeutigen Beweis zu erbringen, ob die Daturinsäure ein einheitlicher

[9]) Chem. Centralbl. 1902, II, 1417.
[10]) Ber. d. Deutsch. Chem. Ges., 34, 2402 (1901).
[11]) Ber. d. Deutsch. Chem. Ges., 36, 2766 (1903).
[12]) Monatsh. f. Chem., 33, 311 (1911).
[13]) Monatsh. f. Chem., 31, 1227 (1909).
[14]) Archiv d. Pharm., 257, 33 (1919).

Körper, oder ob dieselbe als ein Gemisch anzusprechen ist, gelang mit der zur Verfügung stehenden doch recht kleinen Menge nicht. Bei der Untersuchung eines anderen Öles, mit der ich zur Zeit noch beschäftigt bin und von dem mir große Mengen zur Verfügung stehen, bin ich ebenfalls auf die Daturinsäure gestoßen. Da ich hierdurch in die Möglichkeit versetzt bin, Daturinsäure in größerer Menge herzustellen, hoffe ich, in Bälde Näheres über die Beschaffenheit der Daturinsäure berichten zu können.

Um einen Einblick in die Zusammensetzung der ungesättigten Säuren des Öles zu erhalten, wurden zwei Wege eingeschlagen: der eine führte über die Bromide zu den entsprechenden Säuren, der andere durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung zu den entsprechenden Oxyfettsäuren.

Bei der Oxydation ungesättigter Fettsäuren mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung tritt, wie Hazura[15]) mit seinen Schülern festgestellt hat, keine Spaltung ein, sondern es findet an der Doppelbindung Addition von Hydroxylgruppen statt, und zwar werden an jeder Doppelbindung zwei Hydroxylgruppen addiert. Durch die verschiedenen Löslichkeitsverhältnisse der entstehenden Oxysäuren ist man in die Lage versetzt, auf verhältnismäßig einfache Art die Trennung der verschiedenen Oxysäuren vorzunehmen. Da jedoch die Oxydation nicht bei der Addition der Hydroxylgruppen stehenbleibt, sondern da teilweise auch noch eine Spaltung des Moleküls eintreten kann — namentlich bei zu langer Einwirkung der Kaliumpermanganatlösung oder bei zu hoher Temperatur —, ist das von Matthes und Rath[16]) empfohlene Verfahren zur Entfernung dieser Produkte sehr zweckmäßig. Das entstandene Säuregemisch wird zur Entfernung dieser störenden Produkte nach diesen beiden Forschern mit Petroläther, in dem die entsprechenden Oxyfettsäuren unlöslich sind, extrahiert.

Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat konnten aus dem Daturaöl folgende Oxyfettsäuren isoliert werden:

1. Eine Tetraoxystearinsäure, die nach mehrmaligem Umlösen den Fp. 168—169° zeigte. Bereits Heiduschka und Lüft machten in der schon mehrfach angeführten Arbeit über das Oenotheraöl darauf aufmerksam, daß sie eine Tetraoxystearinsäure bei der Oxydation erhalten haben, die entgegen dem im Schrifttum für diese Säure angegebenen Schmelzpunkt von 173° einen Fp. von 168° zeigte. Diese beiden Forscher nehmen an, daß es sich im vorliegenden Falle um ein Gemisch, bestehend aus zwei der α- und β-Linolsäure entsprechenden Tetraoxystearinsäuren handelt.

2. Dioxystearinsäure vom Fp. 130.5—131°. Durch diese Oxysäure ist die Anwesenheit von Ölsäure einwandfrei erwiesen.

Für die Trennung der ungesättigten Fettsäuren haben sich nach den Untersuchungen von Hazura, Hehner und Mitschel[17]),

15) Sitzungsbericht der Kais. Akad. d. Wiss., Wien, 1887, 95, II; 188, 97 IIb; 188, 98 IIb.
16) Archiv d. Pharm., 252, 699 (1914).
17) The Analyst 1899, II, 16.

sowie von Farnsteiner[18]) neben der eben angeführten Oxydation, vor allen Dingen die Bromadditionsprodukte dieser Fettsäuren als geeignet erwiesen, und zwar durch die verschiedene Löslichkeit dieser Bromide: so ist die Hexabrom-α-Linolensäure in dem zum Bromieren als Lösungsmittel verwendeten Äthereisessiggemisch praktisch unlöslich, während sich die Bromide der übrigen Fettsäuren darin leicht lösen.

Bereits Farnsteiner hat darauf hingewiesen, daß das zur Trennung der Tetrabrom-α-Linolsäure von den übrigen flüssigen Fettsäurebromiden angewandte Verfahren mit Petroläther kein vollständig quantitatives sei. Durch eingehende Untersuchungen haben Heiduschka und Lüft (l. c.) festgestellt, daß dieses Verfahren wohl zur quantitativen Bestimmung benützt werden könne, wenn unter ganz bestimmten Versuchsbedingungen gearbeitet wird. Nach den Untersuchungen dieser beiden Forscher bleiben bei der Trennung mit Petroläther bei Gegenwart von Dibromölsäure ungefähr 3.5% Tetrabrom-α-Linolsäure = 1.63% α-Linolsäure, gelöst.

Der in Petroläther gelöst gebliebene Anteil der flüssigen Fettsäuren besteht nicht, wie früher allgemein angenommen wurde, nur aus Dibromölsäure, sondern derselbe kann auch neben Dibromölsäure Tetrabrom-β-Linolsäure enthalten. Bereits Erdmann und Bedford[19]) haben auf diese Möglichkeit hingewiesen, nachdem es diesen beiden Forschern gelungen war, aus dem Leinöl die β-Linolsäure bzw. die entsprechende flüssige Tetrabrom-β-Linolsäure zu isolieren. Heiduschka und Lüft (l. c.) haben bei der Untersuchung des Oenotheraöles ebenfalls auf diesen Umstand hingewiesen, da sie in diesem Öle neben der α-Linolsäure auch die β-Linolsäure gefunden haben.

Ganz ähnlich lagen auch die Verhältnisse bei dem Öle aus Datura alba Nees; in diesem konnten neben der α-Linolsäure ebenfalls nicht unbeträchtliche Mengen von β-Linolsäure nachgewiesen werden, und zwar, wie im praktischer Teil näher ausgeführt ist, durch den zu hohen Bromgehalt der Dibromölsäure.

In dem Öle von Datura alba Nees konnten rund 2.9% unverseifbare Bestandteile nachgewiesen werden, von denen wiederum 1% als Phytosterin festgestellt wurde.

Auf Grund der ausgeführten Untersuchungen wurden in 100 g des aus den Samen von Datura alba Nees gewonnenen Öles gefunden:

Palmitinsäure und andere feste Fettsäuren .	6.18 g
Capronsäure	1.00 g
α-Linolsäure	23.55 g
β-Linolsäure	2.92 g
Ölsäure	60,86 g
Unverseifbares	2.90 g

Die gefundene Jodzahl des Öles kann mit der aus obiger Zusammensetzung berechneten Jodzahl als in Übereinstimmung stehend bezeichnet werden.

18) Zeitschr. f. Unters. d. Nahr.- u. Genußm., 2, 1 (1899).
19) Über die ungesättigten Säuren des Leinöls. Dissertat. Halle 1906.

Praktischer Teil.

Für die chemische Untersuchung der Samen wurden dieselben durch Absieben von etwa beigemengten Verunreinigungen befreit und alsdann mittels einer Handmühle zu einem mittelfeinen Pulver zerkleinert. Das Gewicht des gesamten zur Verfügung stehenden Materials betrug 1000 g.

Die chemische Zusammensetzung der lufttrockenen Samen war folgende:

Wasser	10.8%
Rohprotein	15.7%
Rohfett	13.0%
Rohfaser	16.8%
Stickstofffreie Extraktivstoffe	38.0%
Asche	5.7%

Zur Bestimmung der Trockensubstanz und des Wassergehaltes wurde die zerkleinerte Substanz in flachen Glasschalen im Dampftrockenschrank bei 100° erhitzt; bereits nach 2½ Std. war Gewichtskonstanz eingetreten. Wurde das Trocknen erheblich längere Zeit fortgesetzt, so begann nach ungefähr 5—6 Std. eine Gewichtszunahme sich bemerkbar zu machen, die ihren Höhepunkt nach ungefähr 25 Std. erreicht hatte; alsdann nahm das Gewicht wieder in deutlicher Weise ab, bis nach ungefähr 55 stündigem Trocknen wiederum Gewichtskonstanz eintrat. Aus folgender Tabelle ist der Verlauf dieser eigenartigen Gewichtsänderungen bei längerem Trocknen ersichtlich.

Dauer des Erhitzens	Gewicht der Substanz
0 Stunden	4.9845 g
1 Stunde	4.5320 g
2.5 Stunden	4.4439 g
5 „	4.4507 g
15 „	4.4726 g
25 „	4.5324 g
55 „	4.5404 g
57 „	4.5400 g
60 „	4.5244 g

Die Gewichtszunahme der Samen beim längeren Trocknen ist wohl auf eine Oxydation des in den Samen enthaltenen fetten Öles durch den Sauerstoff der Luft zurückzuführen. Schon hier soll darauf hingewiesen werden, daß das Öl aus den Samen der Datura alba nicht zu den trocknenden gehört, was aus der weiter unten angeführten Jodzahl und der Ausstrichprobe sich ohne weiteres ergibt. Würde das Öl zu den trocknenden Ölen gehören, so würde bei einem derartig langen Erhitzen eine viel größere Gewichtszunahme zu erwarten gewesen sein, zumal wenn man noch die große Oberfläche der Substanz in Betracht zieht. Als Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme kann die Tatsache herangezogen werden, daß z. B. Leinöl bereits bei gewöhnlicher Temperatur innerhalb zweier Tage 14.3% seines Gewichts an Sauerstoff aufzunehmen imstande ist. Nicht unerwähnt soll bleiben, daß die Samen bei dieser langen Erhitzung allmählich einen immer stärker auftretenden, unangenehmen, ranzigen Geruch annahmen, so daß wohl mit einer tiefer gehenden Zer-

setzung zu rechnen ist, die mit der am Ende des Erhitzens deutlich auftretenden Gewichtsabnahme in Einklang gebracht werden kann.

Gewinnung des Öles.

Die Menge der zur Verfügung stehenden Samen war eine zu geringe, um das Öl durch Auspressen zu gewinnen; aus diesem Grunde wurde das Öl nur durch Extraktion der Samen gewonnen. Als Extraktionsmittel wurden angewandt: Benzol, Äther, Trichloräthylen[30]) und Aceton. Zur Verarbeitung gelangten 950 g Samen; die Ausbeute betrug 123 g Öl.

Die über die äußeren Eigenschaften der Ölproben, wie Farbe, Durchsichtigkeit, Konsistenz, Geruch und Geschmack gemachten Beobachtungen sind in der nachfolgenden Tabelle übersichtlich zusammengestellt:

Extraktionsmittel	Benzol	Äther	Trichloräthylen	Aceton
Farbe	dunkelgrün	braun	braun	braun
Durchsichtigkeit	klar	klar	klar	klar
Konsistenz bei a) Zimmertemperatur	dickflüssig	dickflüssig		dickflüssig
b) 10°	ziemlich starke kristallinische Abscheidung			
c) 0°	weiche Salbenkonsistenz			
Geruch	eigenartig, jedoch nicht besonders ausgeprägt			
Geschmack	nach einiger Zeit leicht kratzend			

Zur Entfernung etwa in Lösung gegangener basischer Pflanzenstoffe wurden die Öllösungen zuerst mit salzsäurehaltigem, und dann mit destilliertem Wasser gewaschen. Nach dem Filtrieren der Lösungen durch ein Natriumsulfatfilterchen wurde das Lösungsmittel abdestilliert; um sicher zu sein, daß auch wirklich alles Lösungsmittel entfernt war, wurde das Öl in Vakuum 20 Minuten lang auf 100° erhitzt (Kolben sitzt so tief im Ölbad, wie die Flüssigkeit im Innern steht).

Nach mehrtägigem Stehen war das Öl vollständig klar geworden. Den verschiedenen Farbreaktionen auf fette Öle gegenüber verhielten sich alle vier Öle gleich; es wurden folgende Färbungen ausgelöst:

[30]) Die Fa. Dr. Alexander Wacker, Gesellschaft für Electrochemische Industrie G. m. b. H., München, hat mir in dankenswerter Weise eine größere Menge Trichloräthylen für meine Arbeiten zur Verfügung gestellt. Es ist mir eine angenehme Pflicht, der Dr.-A.-Wacker-Gesellschaft auch an dieser Stelle für dieses Entgegenkommen meinen verbindlichsten Dank zu sagen.

1. Bei der Reaktion nach Bellier[21]) mit Resorcin-Salpetersäure entstand eine tiefdunkelrote Farbe.

2. Bei der Welmannschen[22]) Probe mit Phosphormolybdänsäure und Salpetersäure trat ebenfalls eine Färbung auf, und zwar war dieselbe in saurer Lösung gelbgrün; nach Zusatz von Ammoniak schlug diese Farbe in ein sattes Goldgelb um.

3. Beim Behandeln des Öles mit Phloroglucin-Ätherlösung nach Kreis[23]) färbte sich dieses gelbbraun mit einem Stich ins Grünliche.

4. Wurde das Öl nach den Angaben von Serger[24]) mit Natriummolybdat unterschichtet, so entstand an der Berührungszone ein dunkelroter Ring, der nach dem Umschütteln eine bordeauxrote und beim Stehen nach 15 Min. eine braunrote Farbe annahm.

5. Nach der Crace-Calvertschen[25]) Reaktion wurde das Öl braunrot gefärbt.

6. Die Cavallische[26]) Reaktion verlief negativ.

7. Bei der Reaktion nach Guarneris[27]) trat intensive Grünfärbung auf.

8. Die Baudouinsche Furfurolreaktion verlief negativ.

9. Mit vanadinsaurem Ammonium sowie mit Formaldehyd färbte sich das Öl schmutzig grün bis grünbraun.

10. Bei der Elaidinprobe entstand eine halbweiche, gelbbraune Masse.

Für die Konstanten der mit den verschiedenen Extraktionsmitteln erhaltenen Öle wurden folgende übereinstimmende Werte gefunden:

Das spez. Gewicht betrug bei 15° = 0.9250.

Die Refraktometerzahl war bei 40° = 71.2, woraus sich ein Brechungsexponent n_D^{40} = 1.5144 berechnen ließ.

Die Säurezahl des Öles betrug 20.35 und der daraus berechnete Säuregrad 11.43.

Bei der Bestimmung der Köttsdorferschen Verseifungszahl ergab es sich, daß zur Verseifung von je 1 g Substanz 192.8 mg Kaliumhydroxyd erforderlich waren. Aus der Verseifungszahl ließ sich der Gehalt an Glycerin zu 10% errechnen (1 g KOH = 0.5466 g Glycerin).

Die Esterzahl ergibt sich aus der Differenz von Verseifungszahl und Säurezahl und betrug 172.5.

Aus der Säurezahl (s), Verseifungszahl (k) und der Esterzahl (d) kann der Gehalt eines Öles an freien Fettsäuren (f) nach folgender Gleichung berechnet werden:

---

[21]) Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 41, 63 (1903).

[22]) Pharm. Ztg. 36, 789 (1891).

[23]) Chem. Ztg. 26, 897 (1902); Schweiz. Lebensmitt.-Buch, 2. Aufl., 277.

[24]) Chem. Ztg. 35, 582 (1911).

[25], [26]) Handbuch d. Nahrungsmitteluntersuchung v. Beythien, Hartwich u. Klimmer I, 326 (1914).

[27]) Ebenda; Staz. Sperim. agrar. ital. 42, 387 (1909); Ztschr. f. Unters. d. Nahr. u. Genußm. 23, 33 (1912).

$$f = \frac{(168300-38\ d)\ s}{1683\ k}$$

Das mittlere Molekulargewicht (M) dieser Säuren ergibt sich dann aus der Gleichung:

$$M = \frac{168300-38\ d}{3\ k}$$

Wurden nun die gefundenen Werte in die Gleichungen eingesetzt, so ergab sich, daß in dem Öl enthalten waren:

Freie Fettsäuren 10.14% vom mittleren Molekulargewicht 279.6.

Aus der Verseifungszahl kann nach den Angaben von Arnold[28]) der prozentuale Gehalt eines Fettes an Fettsäure (F), deren Neutralisationszahl (N), sowie das mittlere Molekulargewicht derselben (M) nach folgenden Gleichungen berechnet werden:

$$F = 100-0.02258 \cdot k$$

$$N = \frac{k}{1-0.0002258 \cdot k}$$

$$M = \frac{56160-12.68 \cdot k}{k}$$

Für das vorliegende Öl ergaben sich auf Grund dieser Gleichungen folgende Werte:

Prozentualer Gehalt an Fettsäuren	Neutralisationszahl der Gesamtfettsäuren	Mittleres Molekulargewicht der Gesamtfettsäuren
95.65	201.3	278.60

Das mittlere Molekulargewicht der als Glycerinäther in dem Öle von Datura alba Nees enthaltenen Fettsäuren stimmt demnach mit dem mittleren Molekulargewicht nahezu überein.

Die Ergebnisse der Bestimmung der Hehnerschen Zahl sind in der folgenden Zusammenstellung angegeben. Gleichzeitig wurden die gewonnenen in Wasser unlöslichen Fettsäuren mit $n/_{10}$ Alkalilauge titriert und daraus deren Neutralisationszahl (= mg Kaliumhydroxyd für 1,0 g Fettsäure berechnet. Das mittlere Molekulargewicht (M) dieser unlöslichen Fettsäuren kann alsdann aus der Neutralisationszahl (N) mittels folgender Gleichung abgeleitet werden:

$$M = \frac{56160}{N}$$

Die in 100 g Öl vorhandene Menge in Wasser unlöslicher Fettsäuren, deren Neutralisationszahl, sowie das mittlere Molekulargewicht betrugen:

Hehner-Zahl	Neutralisationszahl	Mittl. Molekulargewicht
93.6	187.7	299.2

[28]) Ztschr. f. Unters. d. Nahr. u. Genußm. 10, 201 (1905).

Ziemlich gering war der Gehalt des Öles an flüchtigen Fettsäuren (Butter-, Capron- und Caprylsäure); aus diesem Grunde wurden nur geringe Mengen $n/_{10}$ Alkalilauge zur Neutralisation der bei der Bestimmung der Reichert-Meissl-Zahl und der Polenskezahl abdestillierten Säuren benötigt. Aus der Esterzahl (d) und der Hehnerzahl (h) kann man die Gesamtmenge der flüchtigen Fettsäuren (λ) berechnen, und zwar mit Hilfe folgender Formel:

$$\lambda = 100 - 0.02258 . d - h.$$

Die experimentell erhaltenen sowie die errechneten Werte sind aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich·

Reichert-Meissl-Zahl (gef.)	Polenske-Zahl (gef.)	Berechnete Gesamtmenge der flüchtigen Fettsäuren
2.41	0.41	2.51

Die Bestimmung der unverseifbaren Bestandteile des Öles ergaben einen Gehalt von 2.9%.

Die Jodzahl des Öles wurde sowohl nach dem vom Deutschen Arzneibuch angegebenen Verfahren von v. Hübl, als auch nach der Jod-Brom-Eisessigmethode von Hanús ausgeführt. Die Jodzahl wurde im Mittel zu 98.36 gefunden.

1. 0.2853 g Sbst.: 22.05 ccm verbrauchte $n/_{10}$ Jodlösung. — 2. 0.2242 g Sbst.: 17.25 ccm verbrauchte $n/_{10}$ Jodlösung. Jodzahl gefunden: 1. 98.59; 2. 98.14.

Um festzustellen, ob das Öl zu den trocknenden oder zu den halbtrocknenden zu rechnen wäre, wurde die Hexabromidprobe nach den Angaben von Hehner und Mitschell[29]) ausgeführt. Das Öl ist auf Grund dieser Untersuchung nicht zu den trocknenden Ölen zu rechnen. Auch ein Versuch, der, wie unten näher beschrieben, ausgeführt wurde, um die Trockenfähigkeit des Öles an der Luft zu prüfen, verlief negativ. Dieser Versuch wurde folgendermaßen ausgeführt: 1.0 g Öl wurde auf einer Glasplatte von 72 qcm ausgestrichen; als Vergleichsprobe wurde eine gleich große Glasplatte mit derselben Menge Leinöl bestrichen. Während nun das letzere nach mehreren Stunden zu erhärten begann, war das Daturaöl auf der anderen Glasplatte selbst nach einem Monat noch vollständig flüssig.

Die Acetylzahl des Öles, die nach dem von Lewkowitsch[30]) empfohlenen Verfahren ausgeführt wurde, betrug 10.2. Nach diesem Forscher findet man jedoch kleine Acetylzahlen bei allen Ölen, ohne daß Oxysäuren vorhanden zu sein brauchen. Nach Lewkowitsch ist dieser Umstand auf die Anwesenheit von Mono- und Diglyceriden oder vielleicht auch auf die von unverseifbaren Bestandteilen der Öle zurückzuführen.

[29]) The Analyst, 23, 310 (1898). — Ztschr. f. analyt. Chemie 39, 177 (1900).
[30]) Lewkowitsch, Chem. Technologie und Analyse der Fette, Öle und Wachse I. 297 (1905).

Auf Grund dieser Untersuchungen, die mit allen vier Ölen ausgeführt worden sind, ist erwiesen, daß diese Öle, ungeachtet der verschiedenen Extraktionsmittel, die gleiche Zusammensetzung besitzen.

Untersuchung der Fettsäuren.

Um einen Einblick in die Zusammensetzung des Öles zu erhalten, wurden zuerst die Fettsäuren in ihrer gesamten Menge aus dem Öle dargestellt. Zu diesem Zwecke wurden 10 g Öl mit 30 ccm 40%iger alkoholischer Kalilauge auf dem Wasserbade verseift, der Alkohol verjagt und alsdann die Seife in Wasser gelöst. Die klare Seifenlösung wurde nach dem Ausschütteln mit Äther zum Entfernen der Phytosterine mit 10%iger Salzsäure zerlegt; die sich hierbei abscheidenden Fettsäuren wurden in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung nach dem Waschen mit Wasser und dem darauffolgenden Filtrieren durch ein Natriumsulfatfilterchen bei vermindertem Druck vom Äther befreit.

Das Gewicht der im Vakuum unter schwachem Erwärmen getrockneten Fettsäuren betrug 9.43 g = 94.3%. Die Fettsäuren erstarrten zum großen Teil bereits bei einer Temperatur von 15°. Es hatten sich rosettenartig angeordnete Kristalle in großer Menge abgeschieden.

Die Jodzahl dieser Gesamtfettsäuren wurde nach dem vom Deutschen Arzneibuch vorgeschriebenen Verfahren bestimmt und betrug im Mittel 106.60.

1. 0.3844 g Sbst. gebundene Halogenmenge bezogen auf $n/_{10}$ Jodlösung = 31.70 ccm. — 2. 0.2123 g Sbst. gebundene Halogenmenge bezogen auf $n/_{10}$ Jodlösung = 17.50 ccm. — 3. 0.2264 g Sbst. gebundene Halogenmenge bezogen auf $n/_{10}$ Jodlösung = 18.80 ccm. — 4. 0.2336 g Sbst. gebundene Halogenmenge bezogen auf $n/_{10}$ Jodlösung = 19.30 ccm. Versuch 1 und 2 wurden nach 4stündigem Stehen, Versuch 3 und 4 nach 18stündigem Stehen titriert.

Hieraus errechnen sich folgende Jodzahlen:

1. 106.13; 2. 106.33; 3. 106.87; 4. 106.33.

Die Jodzahl der Gesamtfettsäuren (Jg) läßt sich auch berechnen, und zwar aus dem Prozentgehalt des Öles an Fettsäuren (d) und aus der Jodzahl des Öles (J) nach folgender Gleichung:

$$Jg = \frac{J \cdot 100}{d}$$

Wurden die gefundenen Zahlen in diese Gleichung eingesetzt, so wird für Jg die Zahl 104.4 erhalten. Die experimentell erhaltenen Werte standen also mit den errechneten in guter Übereinstimmung.

Zur Bestimmung des Molekulargewichtes dieser Fettsäuren wurde ungefähr 1 g der Fettsäuren mit überschüssiger $n/_2$ alkoholischer Kalilauge verseift und der Überschuß der Lauge durch Zurücktitrieren mit $n/_2$ Salzsäure bestimmt.

1.3558 g Sbst. verbrauchten 10.0 ccm $n/_2$ KOH; V. Z. = 204.0. — 1.3402 g Sbst. verbrauchten 9.8 ccm $n/_2$ KOH; V. Z. = 203.8.

Aus der Verseifungszahl läßt sich das Molekulargewicht berechnen; das mittlere Molekulargewicht dieser Fettsäuren wurde auf Grund dieser Berechnung zu 272 gefunden.

Zur Feststellung des Gehaltes an gesättigten und ungesättigten Fettsäuren wurden 3.0 g der Fettsäuren nach dem Verfahren von Farnsteiner[31]) behandelt. Zu diesem Zwecke wurden die Fettsäuren in Alkohol gelöst und mit Ätzkali verseift; diese Seifenlösung wurde nach Zusatz von Phenolphthalein mit Essigsäure angesäuert und alsdann mit alkoholischer Kalilauge genau neutralisiert. Diese Seifenlösung ließ man in 30 ccm einer zum Sieden erhitzten Bleiacetatlösung einfließen. Die ausgeschiedenen Bleisalze wurden nunmehr mit Benzol extrahiert, wobei die Bleisalze der ungesättigten Fettsäuren in Lösung gehen. Nach zweistündigem Stehen bei 8—10° wurde von dem Ungelösten abfiltriert, der Rückstand mehrmals mit kaltem Benzol nachgewaschen und die Benzollösung mit 10%iger Salzsäure versetzt. Nach dem Ablassen der wässerigen Schicht wurde die Flüssigkeit mehrmals mit Wasser gewaschen und die Benzollösung alsdann durch Natriumsulfat getrocknet. Das überschüssige Benzol wurde nun im Vakuum in einer Wasserstoffatmosphäre abdestilliert und die zurückbleibenden Fettsäuren durch mehrstündiges Evakuieren vollständig getrocknet.

Die im Benzol ungelöst gebliebenen Salze der gesättigten Fettsäuren wurden durch Erwärmen auf dem Wasserbad mit Salzsäure zerlegt, die wässerige Flüssigkeit mit Äther ausgeschüttelt und der Äther alsdann in analoger Weise wie oben beschrieben, verjagt und die Fettsäuren zur Wägung gebracht.

Nach dieser Arbeitsweise wurden erhalten:

Aus 3.0 g Fettsäuren, 2.80 g ungesättigte und 0.20 g gesättigte Fettsäuren; 100.0 g Fettsäuren enthalten 93.33 g ungesättigte und 6.60 g gesättigte Fettsäuren; 100.0 g Öl (Hehnerzahl), 87.36 g ungesättigte und 6.18 g gesättigte Fettsäuren.

Diese ungesättigten Fettsäuren hatten im Mittel eine Jodzahl von 110.75.

1. 0.2794 g Sbst. gebundene Halogenmenge bezogen auf $n/_{10}$ Jodlösung = 23.8 ccm. — 2. 0.3148 g Sbst. gebundene Halogenmenge bezogen $n/_{10}$ Jodlösung = 26.7 ccm.

Daraus berechnet sich die Jodzahl:

1. 111.03; 2. 110.53.

Die Jodzahl wurde nach 20stündigem Stehen bestimmt.

Nach Farnsteiner[31]) ist die Bestimmung der Jodzahl der ungesättigten Säuren deshalb von Interesse, weil es möglich ist, aus der Jodzahl des Öles und derjenigen der ungesättigten Säuren den Gehalt des Öles an ungesättigten Säuren zu berechnen. Die Berechnung erfolgt nach folgender Gleichung: $100 : 110.75 = x : 98.59$. Der Gehalt an ungesättigten Fettsäuren war nach dieser Berechnung = 89.02. Aus der Differenz mit der Hehnerzahl wird alsdann der Gehalt an gesättigten Fettsäuren erhalten = 4.7.

Bei der Bestimmung der Polenskezahl zeigte es sich, daß das Öl, wie schon weiter oben berichtet, nur geringe Mengen mit Wasser-

---

[31]) Zeitschr. f. Unters. d. Nahr.- u. Genußm., 1, 390 (1898); 2, 1 (1899).

dämpfen flüchtiger Fettsäuren enthielt. Da die geringe zur Verfügung stehende Menge des Öles eine genaue Untersuchung dieser flüchtigen Säuren nicht gestattete, wurde versucht, wenigstens das Molekulargewicht zu bestimmen, um vielleicht aus diesem Rückschlüsse auf die Natur der Säure selbst ziehen zu können. Auf Grund des von W. Arnold[32]) ausgearbeiteten Verfahrens ist man in der Lage, aus der Beziehung zwischen dem Molekulargewicht einer Fettsäure, deren Gewicht nicht bekannt ist, und der zur Neutralisation nötigen Alkalimenge, und aus dem Gewicht der hierbei entstandenen Seife das Molekulargewicht zu berechnen; erforderlich ist hierbei noch, daß man die Basizität der Säure kennt; ferner sind noch einige Korrekturen bei der Berechnung zu berücksichtigen, worauf Arnold (l. c.) in seiner Arbeit besonders hinweist. Das Molekulargewicht läßt sich alsdann nach folgender Formel berechnen:

$$M = \frac{s-(f-b-a)\cdot 20000}{v}$$

In dieser Formel bedeutet:

s = Gewicht der Seife, vermindert um das zugesetzte Phenolphthalein = 0.038 g.
v = Anzahl der zur Neutralisation verbrauchten Kubikzentimeter $n/_{20}$ Kalilauge = 6.26 g.
f = Gewichtsverminderung, welche die Kaliseife bei der Überführung in die Fettsäure erfährt, und zwar berechnet auf 1 ccm $n/_{20}$ Kalilauge = 0.0019 g.
a = theoretischer Sulfatgehalt von 1 ccm $n/_{20}$ Kalilauge = 0.00435 g.
b = wirklicher Sulfatgehalt eines Kubikzentimeters $n/_{20}$ Kalilauge = 0.00445 g.

Wurden die gefundenen Werte in die obige Formel eingesetzt, so erhielt man für M den Wert 115.0. Das Molekulargewicht der Capronsäure beträgt 116, so daß wohl mit aller Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, daß es sich in dem vorliegenden Falle um Capronsäure handelt. Der Versuch wurde folgendermaßen ausgeführt: 5.0 g Öl wurden mit 1 g Glycerin und 15 g Natronlauge (50%) verseift; die auf ungefähr 60° abgekühlte Seife wurde in 50 ccm heißem Wasser gelöst, diese Seifenlösung mit 30 ccm verdünnter Schwefelsäure 1 : 10 versetzt und in dieses Gemenge Wasserdampf eingeleitet. Nachdem ungefähr 500 ccm abdestilliert waren, wobei das Destillat unmittelbar aus dem Kühlrohr filtiert wird, wurde die Destillation unterbrochen, das Destillat alkalisch gemacht und auf dem Wasserbad auf ungefähr 100 ccm eingedampft. Nachdem durch Zusatz von Schwefelsäure die Fettsäuren wieder in Freiheit gesetzt waren, wurden ungefähr 100 ccm in dem zur Bestimmung der Reichert-Meissl-Polenske-Zahl benützten Apparat abdestilliert; das Destillat wurde mit $n/_{20}$ Kalilauge unter Zusatz einer bestimmten Menge Phenolphthalein titriert und alsdann in einer Platinschale zur Trockene eingedampft.

Um nach Möglichkeit einen weiteren Einblick in die Zusammensetzung des Öles zu erhalten, wurden die Fettsäuren nach dem Verfahren von Tortelli und Ruggeri[33]) in gesättigte und unge-

---

[32]) Zeitschr. f. Unters. d. Nahr.- u. Genußm., 23, 129—135 (1912).
[33]) Chem. Ztg., 22, 600 (1898).

sättigte bzw. in flüssige und feste zerlegt. Zur Durchführung der Trennung wurde folgendermaßen verfahren:

20 g Öl wurden mit 30 ccm einer alkoholischen Kalilauge (120/1000) auf dem Wasserbad verseift; die Seifenlösung wurde unter Zusatz von Phenolphthalein genau mit 10%iger Essigsäure neutralisiert und die neutrale Lösung alsdann in dünnem Strahle in 300 ccm zum Sieden erhitzter neutraler Bleiacetatlösung (10%) gegossen. Nach dem Erkalten wurde die klare Flüssigkeit abgegossen und die Seife dreimal mit je 200 ccm Wasser von 60—70° gewaschen. Nach dem Erkalten wurde die Seife durch Abpressen zwischen Filtrierpapier getrocknet. Die trockene Seife wurde hierauf mit ungefähr 200 ccm Äther 20 Minuten am Rückflußkühler erhitzt. Die Bleiseifen der gesättigten Fettsäuren bleiben ungelöst, während diejenigen der ungesättigten Fettsäuren in Lösung gehen. Die ätherische Lösung wurde mit 150 ccm einer 20%igen Salzsäure durchgeschüttelt, wobei die Bleisalze zerlegt wurden und die freien Fettsäuren sich im Äther lösten. Durch mehrmaliges Auswaschen der ätherischen Lösung mit Wasser wurde die Ätherlösung von der Salzsäure befreit, diese mit Natriumsulfat getrocknet und hierauf der Äther im Wasserstoffstrom vollständig abdestilliert.

In analoger Weise wurden durch Zerlegen der in Äther unlöslichen Bleisalze der gesättigten Fettsäuren mittels Salzsäure auf dem Wasserbad diese Säuren erhalten.

Die gesättigten Fettsäuren.

Zur Trennung der gesättigten Fettsäuren wurden verschiedene Verfahren in Anwendung gebracht: Einerseits wurde versucht, durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol die Trennung durchzuführen, andererseits durch fraktionierte Fällung mit Magnesiumacetat nach dem Verfahren von Heintz.

Um ein geeignetes Ausgangsmaterial für diese Trennungen zu haben, wurden die nach den oben angeführten Verfahren erhaltenen rohen gesättigten Fettsäuren durch scharfes Absaugen nach Möglichkeit von etwa anhaftenden flüssigen Fettsäuren befreit und alsdann aus wenig Alkohol umgelöst. Die Lösung wurde längere Zeit bei 0° stehengelassen; alsdann wurde von dem Abgeschiedenen scharf abgesaugt. Nach dem Trocknen zeigten die so gewonnenen Fettsäuren den Schmelzpunkt 49—50°.

Trennung durch fraktionierte Kristallisation.

Die fraktionierte Kristallisation verdankt ihre Anwendung zur Trennung der festen Fettsäuren dem Umstande, daß die Löslichkeit dieser Fettsäuren in Alkohol mit steigendem Molekulargewicht sinkt.

3 g der Fettsäuren wurden in so viel absolutem Alkohol unter gelindem Erwärmen gelöst, daß bei 15° eine Abscheidung nicht stattfand; dann wurde die Lösung über Nacht bei 0° stehengelassen. Der hierbei entstandene Niederschlag wurde abfiltiert und der Schmelzpunkt sowie das Molekulargewicht dieser Fraktion bestimmt. Das Filtrat wurde nur wenig konzentriert, wiederum auf 0° abgekühlt

und dieses Verfahren sechsmal wiederholt, wodurch sieben Fraktionen von folgenden Schmelzpunkten erhalten wurden:

1. 55°; 2. 55.5—56°; 3. 55°; 4. 54°; 5. 54°; 6. 53.5°; 7. 58°.

Da bei den ersten sechs Fraktionen nur Schmelzpunkte erhalten wurden, die einander sehr nahe lagen, wurden die Fraktionen 1—6 vereinigt, erneut aus Alkohol umgelöst und der Schmelzpunkt bestimmt; derselbe lag nunmehr bei 55.0°. Beim Verdunsten der Mutterlaugen wurde noch eine Säure isoliert, deren Schmelzpunkt bei 62.0° lag. Diese Säure ist auf Grund ihres Schmelzpunktes und des Molekulargewichtes als Palmitinsäure anzusprechen. Nach mehrmaligem Umlösen der Fraktion gelang es, eine Säure vom Fp. 60.5° zu erhalten; es dürfte sich wohl auch in diesem Falle um Palmitinsäure handeln, deren Schmelzpunkt durch geringe Verunreinigungen herabgedrückt ist. Zur Bestimmung des Molekulargewichtes der Säure vom Fp. 55.0° als auch derjenigen vom Fp. 62° wurden dieselben mit überschüssiger $n/_{20}$ alkoholischer Kalilauge verseift und die überschüssige Kalilauge mit $n/_{20}$ Salzsäure zurücktitriert. Aus diesen Titrationen ergaben sich die Molekulargewichte: für die Säure vom Fp. 55° 277.4 und für diejenige vom Fp. 62° 254.9. Da auf diesem Wege die Trennung der Säure vom Fp. 55° wenig aussichtsreich zu werden versprach, wurde nunmehr versucht, auf dem zweiten oben angegebenen Wege durch fraktionierte Fällung mit Magnesiumacetat eine weitere Zerlegung dieser Säure zu erreichen.

Trennung durch fraktionierte Fällung mit Magnesiumacetat nach Heintz.[34])

Die Trennung der gesättigten Fettsäuren durch fraktionierte Fällung mit Magnesiumacetat beruht darauf, daß auf Zusatz einer für die Fällung der gesamten Fettsäuren ungenügenden Menge Magnesiumacetat in erster Linie die hochmolekularen Fettsäuren ausfallen.

Zur Trennung nach dieser Methode wurden 2.0 g der gesättigten Fettsäuren in so viel absolutem Alkohol gelöst, daß die Lösung bei längerem Stehen bei 15° klar blieb. Nunmehr wurde diese Lösung mit 0.1 g einer heißen alkoholischen Magnesiumacetatlösung versetzt. Nach zwölfstündigem Stehen wurde der meist feinkörnige Niederschlag abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und alsdann mit dem Filterblättchen in ein Kölbchen gebracht und mit salzsäurehaltigem Wasser durch Erwärmen auf dem Wasserbade zerlegt. Die Flüssigkeit wurde alsdann in einen Scheidetrichter übergeführt, mit Petroläther zweimal ausgeschüttelt, die Petrolätherlösung mehrmals mit Wasser ausgewaschen und der Petroläther nach dem Trocknen abdestilliert. Der Rückstand wurde in wenig heißem Alkohol gelöst und nach dem Erkalten der gebildete Niederschlag im Vakuumexsiccator getrocknet.

Das Filtrat vom Niederschlag enthielt nunmehr etwas freie Essigsäure, die vor einem neuen Zusatz von Magnesiumacetat mit

---

[34]) Journ. f. prakt. Chem., **66**, 1 (1855).

Ammoniak zuerst neutralisiert werden mußte. Dann wurde erneut mit der gleichen Menge Magnesiumacetat gefällt und der Niederschlag in der oben geschilderten Weise behandelt.

Aus folgender Zusammenstellung ist das Gewicht der Fällungen sowie der Schmelzpunkt der einzelnen Fraktionen zu ersehen:

Lfd. Nr. der Fraktionen . .	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Gewicht d. einzelnen Fraktion	0.2414	0.2018	0.2244	0.1924	0.1024	0.1364	0.1246	0.0983	0.0924	0.0643
Schmelzpunkt	55°	54.5°	54.5°	54.0°	54.5°	55°	56°	55.5°	56.5°	57°
Molekulargew.	278 (I–VI)						260 (VII–X)			

Vergleicht man die sowohl bei der fraktionierten Kristallisation aus Alkohol als auch die bei der fraktionierten Fällung mit Magnesiumacetat zuerst ausgefallenen Fettsäuren, und zwar die Fraktionen 1—6 und die Fraktionen 7 bzw. 7—10 hinsichtlich ihres Schmelzpunktes und ihres Molekulargewichtes, so kann man dieselben wohl als miteinander identisch bezeichnen. Die Fraktionen 1—6 sowie die von 7—10 wurden nunmehr vereinigt und nochmals aus Alkohol umgelöst. Es resultierte aus den Fraktionen 1—6 eine Säure, deren Schmelzpunkt bei 56.5—57° lag, während aus den anderen vereinigten Fraktionen eine Säure vom Schmelzpunkt 61.5° erhalten wurde. Das von dieser Säure bestimmte Molekulargewicht betrug 255, so daß diese Säure wohl ohne weiteres als Palmitinsäure anzusprechen sein dürfte.

Die Säure vom Fp. 56.5—57° stimmte in ihren physikalischen Eigenschaften mit denen der „Daturinsäure" vollkommen überein; auch der Schmelzpunkt des Magnesiumsalzes, das nach den Angaben von Lewkowitsch[35]) gerade für die Daturinsäure besonders charakteristisch sein soll, lag bei 136—138° und stimmte somit mit dem von andern Forschern gefundenen Werte überein.

Fraktionierte Wasserdampfdestillation zur Bestimmung des Flüchtigkeitsgrades nach Heiduschka und Lüft[36]).

Das von diesen beiden Forschern mit großem Erfolg angewandte Verfahren beruht, wie bereits im theoretischen Teil erwähnt, nach R. K. Dons[37]) darauf, daß mit einer bestimmten Menge Wasserdampf stets eine bestimmte Menge Säure überdestilliert und daß die Flüchtigkeit der Säuren mit steigendem Molekulargewicht abnimmt. Diese Arbeitsweise wurde auch in vorliegendem Falle bei der Daturinsäure in Anwendung gebracht. Das Verfahren gestaltet sich folgendermaßen:

[35]) Lewkowitsch, Chem. Techn. u. Analyse d. Fette, Öle u. Wachse, I, 387 (1905).
[36]) Archiv d. Pharm., 257, 64 (1919).
[37]) Zeitschr. f. Unters. d. Nahr.- u. Genußm., 16, 705 (1908).

Das Abwägen der kleinen Fettsäuremengen, die zur Ausführung des Versuchs nötig waren, war mit ziemlichen Schwierigkeiten verknüpft. Aus diesem Grunde wurden, dem Rate Heiduschkas folgend, Lösungen von bekanntem Gewicht derart bereitet, daß eine bestimmte Säuremenge in wenig Alkohol gelöst und mit $n/_{10}$ Kalilauge neutralisiert wurde. Nach dem Verjagen des Alkohols wurde die entstandene Kaliseife in einem Maßkölbchen mit so viel Wasser gelöst, daß eine 0.1%ige Lösung entstand. Für die Destillation wurden in einem aliquoten Teil dieser Lösung die Säuren durch Zusatz einiger Tropfen Schwefelsäure in Freiheit gesetzt, das Gesamtgewicht mit Wasser auf ungefähr 125 g gebracht und von diesem Gemenge in der Destillationsvorrichtung für die Bestimmung der Polenskezahl 100 ccm abdestilliert. Entgegen der Angabe Heiduschkas, nach der zwecks ruhigen Siedens nach jeder Destillation eine Messerspitze Bimssteinpulver zugesetzt werden soll, wurde gefunden, daß es für eine Reihe von zehn Destillationen genügt, einige Stückchen Bimsstein zuzusetzen. Das Destillat wurde unmittelbar aus dem Kühler durch ein kleines Filterchen filtriert und die auf dem Filter sich ansammelnde Säure in heißem Alkohol gelöst, der vorher zum Ausspülen der Kühlröhre gedient hatte. Diese alkoholische Fettsäurelösung wurde nun mit alkoholischer $n/_{20}$ Kalilauge titriert, und zwar, dem Vorschlage Dons' folgend, unter Verwendung von Rosolsäure als Indicator. Die zur Neutralisation der Fettsäure nötigen Kubikzentimeter $n/_{20}$ Kalilauge werden nach Heiduschka als Flüchtigkeitsgrad oder Flüchtigkeitsfaktor bezeichnet. Für die zweite sowie für die folgenden Destillationen wurden die überdestillierten 100 ccm Wasser wieder in das Destillationsgefäß zurückgegeben und die Destillation nun zehn- bis zwanzigmal wiederholt.

Die Bestimmung des Flüchtigkeitsgrades wurde bei Palmitin-, Stearin- und der aus Daturaöl erhaltenen Daturinsäure angewandt. Die Ergebnisse sind aus den nachstehenden Tabellen ersichtlich:

a) Palmitinsäure (zur Anwendung gelangten 0.05 g).

Laufende Nummer der Destillation	1	2	3	4	5	6	7	8
Verbrauchte ccm $n/_{20}$ KOH	0.71	0.62	0.65	0.65	0.45	0.30	0.20	0.10

0.05 g Heptadecylsäure benötigen zur Neutralisation 3.61 ccm $n/_{20}$ Kali-
Gef.: 3.68 ccm $n/_{20}$ KOH.

b) Stearinsäure (zur Anwendung gelangten 0.05 g).

Laufende Nummer der Destillation	1	2	3	4	5	6	7	8
Verbrauchte ccm $n/_{20}$ KOH	0.26	0.24	0.24	0.24	0.20	0.22	0.19	0.19

0.05 g Stearinsäure benötigten zur Neutralisation 3.5 ccm $n/_{20}$ Kalilauge. Gefunden nach acht Destillationen 1.77 ccm. Die gesamte Menge ist, wie Heiduschka und Lüft (l. c.) festgestellt haben, erst mit 24—26 Destillationen übergetrieben.

c) Daturinsäure (zur Anwendung gelangten 0.05 g).

Lfd. Nr. der Destillation	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Verbraucht. ccm $n/_{20}$ KOH	0.42	0.42	0.4	0.38	0.2	0.25	0.2	0.15	0.3				0.15		

0.05 g Heptadecylsäure benötigen zur Neutralisation 3.61 ccm $n/_{20}$ Kalilauge.

Gef.: 3.17 ccm.

Hinsichtlich der Palmitinsäure und der Stearinsäure stehen die Ergebnisse in bester Übereinstimmung mit denen, die Heiduschka und Lüft (l. c.) bei der Untersuchung des Oenotheraöles erhalten haben; bei der aus dem Daturaöl isolierte Daturinsäure weichen jedoch die Ergebnisse nicht unwesentlich von denen der beiden obengenannten Forscher ab. Auf Grund dieser Untersuchung eine Entscheidung über die Daturinsäure zu treffen, erscheint mir nicht zulässig, zumal, wie bereits im theoretischen Teil ausgeführt, Arbeiten über die Daturinsäure zur Zeit im Gange sind.

Wenn es sich bei der Daturinsäure wirklich um ein Gemisch, bestehend aus Palmitinsäure und Stearinsäure, handelt, so müßte es wohl gelingen, die Stearinsäure nach dem von Hehner und Mitschell[38]) ausgearbeiteten Verfahren nachzuweisen. Für die Prüfung auf Stearinsäure bereitete man sich zuerst eine gesättigte Stearinsäurelösung, indem 1.5 g Stearinsäure in 500 ccm Alkohol gelöst wurden; diese Lösung wurde über Nacht in Eis gestellt. Von der über Nacht teilweise wieder abgeschiedenen Stearinsäure wird die Mutterlauge derart abgehebert, daß ein zweimal rechtwinklig gebogenes Rohr, dessen kürzerer Schenkel zu einem kleineren Trichter erweitert ist, verwendet wurde; um die Kristalle zurückzuhalten, war dieses Trichterchen mit feinmaschiger Leinwand überzogen.

Neben dem eigentlichen Versuch mit der Daturinsäure wurde zugleich in einer Mischung von bekanntem Gehalt die Stearinsäure nach diesem Verfahren bestimmt. Zu diesem Zwecke wurden 0.325 g eines Gemischs, das 47.5% Stearinsäure enthielt, in einem Maßkölbchen in 100 ccm der gesättigten Stearinsäurelösung gelöst und diese Lösung über Nacht stehengelassen. Am andern Morgen hatte sich eine reichliche Menge Kristalle abgeschieden. Von diesen Kristallen wurde die Mutterlauge in der oben geschilderten Weise abgehebert, der Rückstand mit gesättigter Stearinsäurelösung mehrmals gewaschen und alsdann in wenig Alkohol gelöst. Nach dem Verdunsten des Alkohols wurde die Stearinsäure zur Wägung gebracht. Von den

[38]) The Analyst 1896, 32.

zur Anwendung gebrachten 0.154 g Stearinsäure wurden auf diese Weise 0.132 g wiedergefunden.

Für die Bestimmung der Stearinsäure in der Daturinsäure wurden 1.254 g in der oben geschilderten Weise behandelt. Eine Abscheidung von Kristallen fand innerhalb 24 Stunden nicht statt. Auf Grund dieses Ergebnisses kann wohl mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden, daß in der Daturinsäure größere Mengen von Stearinsäure nicht vorhanden sind.

Zur Feststellung von Arachinsäure in den festen Fettsäuren des aus Datura alba Nees erhaltenen Öles wurde das von Kreis und Hafner[39]) ausgearbeitete Verfahren in Anwendung gebracht. Der Nachweis der Arachinsäure nach diesem Verfahren beruht auf der geringen Löslichkeit der Arachinsäure in Alkohol.

Zum Nachweis der Arachinsäure nach diesem Verfahren wurden 20 g Öl durch Kochen mit 10 ccm 40%iger weingeistiger Kalilauge und 30 ccm Alkohol verseift; nach dem Verdünnen dieser Seife mit weiteren 60 ccm Alkohol wurde die Lösung mit 50%iger Essigsäure neutralisiert. Zu der siedenden Lösung wurde eine heiße Lösung von 1.5 g Bleiacetat in 50 ccm Alkohol hinzugefügt. Nach zwölfstündigem Stehen wurde der Niederschlag durch Erwärmen mit 5%iger Salzsäure zerlegt. Die ausgeschiedenen Fettsäuren wurden mit Äther aufgenommen, die Ätherlösung zur Entfernung der Salzsäure mehrmals mit Wasser ausgewaschen und der Äther nach dem Trocknen mit Natriumsulfat abdestilliert. Die so gewonnenen Fettsäuren wurden durch gelindes Erwärmen in 50 ccm 90%igem Alkohol gelöst und die Lösung 30 Minuten in Wasser von 15° gestellt. Bei der Anwesenheit von Arachinsäure findet infolge der Schwerlöslichkeit der Arachinsäure in Alkohol eine Ausscheidung von Kristallen statt. Bei dem mit Daturaöl angestellten Versuch fand jedoch eine Abscheidung von Kristallen nicht statt. Da Arachinsäure in Alkohol, wie Renard[40]) festgestellt hat, nicht ganz unlöslich ist (es lösen sich bei 15° in 100 ccm 0.022 g), so können auf diesem Wege kleine Mengen von Arachinsäure sich dem Nachweis entziehen. Auf Grund dieser Prüfung konnten in dem Öl von Datura alba Nees größere Mengen von Arachinsäure sich nicht befinden.

Die ungesättigten Fettsäuren des Öles aus Datura alba Nees.

Die ungesättigten Fettsäuren wurden nach dem auf Seite 155 näher ausgeführten Verfahren von Tortelli und Ruggeri (l. c.) dargestellt.

Die Trennung der ungesättigten Fettsäuren wurde sowohl durch Oxydation mit Kaliumpermanganat als auch durch die Darstellung der entsprechenden Bromide durchgeführt.

---

39) Zeitschr. f. Unters. d. Nahr.- u. Genußm., 25, 81 (1913).
40) Zeitschr. f. analyt. Chem., 23, 97.

Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung.

12 g der ungesättigten Fettsäuren wurden mit 15 g Kalilauge (33%) durch Erwärmen auf dem Wasserbad verseift, die Seife in 800 ccm Wasser gelöst und diese Lösung mit 800 ccm einer 1%igen Kaliumpermanganatlösung in dünnem Strahle unter stetem Umrühren versetzt. Hierbei wurde besonders darauf geachtet, daß die Temperatur der Lösung nicht über 5° stieg. Nach 15 Minuten langem Stehen des Gemenges in der Kältemischung wurde solange schweflige Säure eingeleitet, bis der bei der Oxydation entstandene Braunstein vollständig in Lösung gegangen war und das Gemisch schwach sauer reagierte. Der bei der Oxydation entstandene weiße Niederschlag hatte sich nach zwölfstündigem Stehen so gut abgesetzt, daß die überstehende Flüssigkeit größtenteils abgehebert werden konnte; von dem Rest der Flüssigkeit wurde der Niederschlag durch Absaugen befreit. Nach dem Auswaschen mit Wasser wurde derselbe auf Ton gestrichen und im Vakuumexsiccator bei ungefähr 20° getrocknet. Die Gesamtausbeute betrug 9.5 g. Da bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat neben den Oxysäuren auch noch sekundäre Produkte entstehen, die bei der Aufarbeitung der Oxysäuren störend wirken würden, wurde der Niederschlag, wie schon im theoretischen Teil erwähnt, durch Extraktion mit Petroläther von diesen befreit. Um ein Zusammenbacken zu verhindern, wurde der Niederschlag mit grobkörnigem Quarzsand lose gemischt und alsdann in einer Soxhletröhre mit gesintertem Glasfilter zwölf Stunden lang mit Petroläther extrahiert. Nach dem Abdunsten des Petroläthers hinterblieben 2.7 g eines Rückstandes von salbenähnlicher Konsistenz. Die Jodzahl dieses Gemenges betrug 61.3; da die Masse aber auch ammoniakalische Silberlösung und Fehlingsche Lösung reduzierte, war wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß dieselbe neben unveränderten Fettsäuren auch noch Aldehyde enthielt, die eben bei der Oxydation noch nicht bis zu den entsprechenden Oxysäuren oxydiert waren.

Nachdem das Oxydationsprodukt auf diese Weise von Verunreinigungen befreit worden war, wurden die Oxyfettsäuren in derselben Soxhletröhre drei Tage lang mit Äther extrahiert; hierdurch wurde die vorhandene Dioxystearinsäure herausgelöst. Die Ausbeute an dieser Säure betrug 5.6 g. Nach mehrmaligem Umlösen aus siedendem Alkohol stellte die Dioxystearinsäure weiße, glänzende Blättchen dar; unter dem Mikroskrop betrachtet waren meistens zwei gegenüberliegende Ecken abgeflacht.

Die Analyse ergab folgende Werte:

4.306 mg Sbst.: 10.952 mg CO_2, 4.360 mg H_2O. — 4.524 mg Sbst.: 11.320 mg CO_2, 4.467 mg H_2O.

$C_{18}H_{34}O_2(OH)_2$. Ber.: C 68.35, H 11.39.
Gef.: C 68.42, 68.24, H 11.17, 11.10.

Da von Äther nicht der ganze Rückstand gelöst worden war, wurde das Quarzsand-Oxydationsprodukt-Gemenge mehrmals mit je 400 ccm Wasser ausgekocht. Die ersten Auskochungen schieden schon sehr bald nach dem Filtrieren einen feinen, weißen, kristallinischen

Niederschlag ab, während sich bei der fünften und sechsten Auskochung erst nach längerem Stehen allmählich eine geringe Abscheidung bemerkbar machte. Durch Bestimmung des Schmelzpunktes konnte festgestellt werden, daß es sich bei allen Fraktionen um denselben Körper handelte. Der Fp. lag bei 165—168°. Nach mehrmaligem Umlösen aus siedendem Eisessig konnte die Säure in Form feiner Pyramiden vom Fp. 169° isoliert werden. Trotz mehrfachen Umlösens aus den verschiedensten Lösungsmitteln gelang es nicht, den Schmelzpunkt dieser Säure zu erhöhen. Im Schrifttum findet sich für die unter dem Namen Sativinsäure bekannte Tetraoxystearinsäure der Fp. zu 173° angegeben. Auch Heiduschka und Lüft (l. c.) konnten nicht zu diesem hohen Schmelzpunkt gelangen, sondern sie fanden den Schmelzpunkt der von ihnen isolierten Tetraoxystearinsäure zu 168°.

Die Analyse ergab folgende Zahlen:

4.325 mg Sbst.: 9.810 mg CO_2, 3.968 mg H_2O. — 4.248 mg Sbst.: 9.642 mg CO_2, 3.906 mg H_2O.

$C_{18}H_{32}O_2(OH)_4$. Ber.: C 62.08, H 10.40.
Gef.: C 61.68, 61.90, H 10.27, 10.29.

Durch Bestimmung der Acetylsäurezahl und der Acetylverseifungszahl wurde einwandfrei festgestellt, daß es sich im vorliegenden Falle wirklich um eine Tetraoxystearinsäure handelte.

1.4264 g Sbst. verbrauchten 5.5 ccm $n/_2$ KOH = 108.3 A.-S.-Z; mit 40.3 ccm $n/_2$ KOH verseift; zurücktitriert 18.1 ccm $n/_2$ HCl; demzufolge verbraucht 22.2 ccm $n/_2$ KOH = 537.4 mg KOH. Daraus berechnete sich die Acetylzahl zu 437.0; die Acetylverseifungszahl zu 545.3. Das Verhältnis der Acetylsäurezahl zur Acetylzahl betrug 1 : 4; demzufolge enthielt die acetylierte Säure vier Acetylgruppen bzw. die nicht acetylierte Säure Hydroxylgruppen.

Einwirkung von Brom auf die ungesättigten Fettsäuren und Trennung der entstandenen Bromderivate.

10 g der ungesättigten Fettsäuren wurden in einem Gemisch, bestehend aus 65 ccm Eisessig und 20 ccm Äther, gelöst und dieser Lösung unter Kühlen mit Eiswasser aus einem Tropftrichter eine Mischung von einem Teil Brom und zwei Teilen Eisessig langsam zugesetzt, und zwar derart, daß erst dann ein neuer Zusatz vorgenommen wurde, wenn Entfärbung stattgefunden hatte. Besonders wurde darauf geachtet, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über 5° stieg. Bereits 10 Minuten nach dem letzten Bromzusatz begann eine Abscheidung feinster Nädelchen. Nach sechsstündigem Stehen wurde von dem allerdings recht geringfügigen Niederschlag abgesaugt und die Mischung durch Stehenlassen über Nacht in einer flachen Kristallisierschale vom Äther befreit. Hierbei bildete sich eine reichliche Abscheidung feiner, kaum gefärbter Kristalldrusen, die abgesaugt und mehrmals aus siedendem Alkohol umgelöst wurden. Der Körper stellte alsdann feine, rein weiße, teilweise rosettenförmig angeordnete Nädelchen dar, die bei 114—115° schmolzen. Die Ausbeute betrug 4.9 g. Da dieser Körper sowohl durch seinen Schmelz-

punkt, als auch durch den Schmelzpunkt eines Gemisches mit dem obenerwähnten geringen Niederschlag sich als mit diesem identisch erwies, wurden beide vereinigt. Das Filtrat zeigte nach dem weiteren Stehen nach 20 Stunden nochmals eine Abscheidung von feinen Kristallen, und zwar in einer Ausbeute von 0.2 g. Zugleich hatte eine Trennung der Flüssigkeit in eine schwerere, ölige und zugleich dunkler gefärbte Schicht und in eine leichter bewegliche, hellere Schicht stattgefunden. Nach dem Übergießen der schwereren öligen Schicht mit Petroläther erstarrte letztere teilweise ebenfalls, und zwar betrug die Ausbeute 0.35. Auch diese Kristalle erwiesen sich mit den ersten Abscheidungen durch ihren Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch.

Die Gesamtausbeute an diesem Körper betrug 5.45 g. Diese Menge wurde aus 10 g Fettsäuren gewonnen, was einem Prozentgehalt von 54.5 Tetrabrom-α-Linolsäure, bzw. einem Gehalt von 25.4% α-Linolsäure gleichkommt. Zwecks Reinigung wurde das Bromid mehrmals aus siedendem Alkohol umgelöst, aus dem es zuletzt als ein aus feinen Nädelchen bestehendes rein weißes Pulver erhalten wurde. Der Schmelzpunkt des Bromids lag bei 114—114.5°.

7.874 mg Sbst.: 9.833 mg AgBr.

$C_{18}H_{32}O_2Br_4$. Ber.: AgBr 53.33.
Gef.: AgBr 53.14.

Die ausgeführte Molekulargewichtsbestimmung ergab folgende Zahlen:

0.2467 g der gebromten Säure in wenig neutralem Alkohol gelöst, brauchten zur Neutralisation 8.25 ccm $n/_{20}$ KOH.

$C_{18}H_{32}O_2Br_4$. Ber.: Mol.-Gew. 600.0.
Gef.: Mol.-Gew. 599.6.

Durch Erhitzen mit geraspeltem Zink und Alkohol wurde aus der Tetrabrom-α-Linolsäure die α-Linolsäure dargestellt. Beim Erkalten des entbromten Gemisches schied sich das Zinksalz in weißen Kristallen ab, ein Verhalten, das, wie Farnsteiner[41]) festgestellt hat, für die α-Linolsäure charakteristisch ist. Die aus dem Zinksalz dargestellte Säure stellte eine hellgelbe Flüssigkeit dar.

3.224 mg Sbst.: 9.099 mg CO_2, 3.20 mg H_2O.

$C_{18}H_{32}O_2$. Ber.: C 77.06, H 11.49.
Gef.: C 76.85, H 11.10.

Nach dem Entfernen der festen Tetrabrom-α-Linolsäure aus der Petrolätherlösung durch Absaugen wurde der überschüssige Petroläther abdestilliert. Nach dem Trocknen bei 60° hinterblieben 10.7 g einer dickflüssigen Masse. Für gewöhnlich besteht der in Petroläther unlösliche Teil der Bromide aus dem Ölsäuredibromid. Die Halogenbestimmungen dieses Rückstandes ergaben jedoch stets zu hohe Werte, und zwar differierte der Bromgehalt im Mittel um 1.5%.

Berücksichtigt man die von Heiduschka und Lüft (l. c.) festgestellte Tatsache, daß beim Arbeiten nach obiger Vorschrift von dem Ölsäurebromid und dem Petroläther stets rund 3.5% Tetrabrom-

[41]) Zeitschr. f. Unters. d. Nahr.- u. Genußm., 2, 1 (1899).

α-Linolsäure = 1.6% α-Linolsäure gelöst werden, so findet hiermit der erhöhte Bromgehalt noch keine endgültige Erklärung. Von den in Frage kommenden Säuren, die flüssige Bromide liefern, kann nur die β-Linolsäure in Frage kommen. Trägt man diesem Umstand Rechnung, so kann aus dem Bromgehalt des Gemisches der Gehalt desselben an Ölsäure und an β-Linolsäure mittels folgender Gleichung mit zwei Unbekannten berechnet werden:

$$X + Y = 100$$
$$36.18\,X + 53.33\,Y = 37.70 \cdot 100.$$

In diesen Gleichungen ist mit *X* die Dibromölsäure und mit *Y* die Tetrabrom-β-Linolsäure bezeichnet; 37.70 ist der Bromgehalt des gefunden Gemisches.

Aus diesen Gleichungen berechnet sich *X* = 91.14 bzw. 58.31 Ölsäure und *Y* = 8.86 bzw. 4.14 β-Linolsäure. Das Gemisch dieser beiden Säuren beträgt 74.6% der gesamten ungesättigten Fettsäuren: diese 74.6% setzen sich demzufolge zusammen aus: 69.66 g Ölsäure und 4.94 g β-Linolsäure.

Nach den oben gemachten Ausführungen ist von dem Gehalt an β-Linolsäure noch ein Abzug für die gelöste α-Linolsäure zu machen, so daß die ungesättigten Fettsäuren des Öles aus Datura alba Nees wohl folgende Zusammensetzung besitzen dürften:

α-Linolsäure	= 27.0%
β-Linolsäure	= 3.34%
Ölsäure	= 69.66%.

---

112. C. Mannich und K. Ritsert:

Über die Kondensation von Ammoniumchlorid mit Formaldehyd und Aceton.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Frankfurt a. M.)

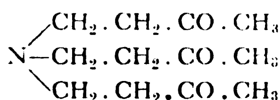
Eingegangen am 23. Oktober 1925.

Vor längerer Zeit hatte der eine von uns (M.) festgestellt, daß beim Zusammenbringen von Ammoniumchlorid, Formaldehyd und Aceton organische Basen entstehen, die zum Teil im Vakuum destillierbar sind, aber außerordentlich zur Verharzung neigen[1]). Einheitliche Substanzen konnten damals nicht isoliert werden. Auf Grund der Erfahrungen, die neuerdings Mannich und Ball bei der Kondensation von Methylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Aceton gemacht haben[2]), hofften wir, auch in den zwischen Ammoniumchlorid, Formaldehyd und Aceton stattfindenden Reaktionsverlauf tieferen Einblick gewinnen zu

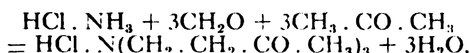
[1]) Archiv d. Pharm. 255, 268 (1917).
[2]) Archiv d. Pharm. und Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges.

können. Wenn diesmal auch einige analysierbare Produkte gefaßt worden sind, so ist der Erfolg im Verhältnis zur aufgewandten Mühe doch wieder bescheiden geblieben. Zwei Ergebnisse erscheinen uns jedoch mitteilenswert.

Zunächst konnte festgestellt werden, daß unter den Produkten des Zusammenwirkens von Ammoniumchlorid, Formaldehyd und Aceton sich eine Triketobase der Konstitution

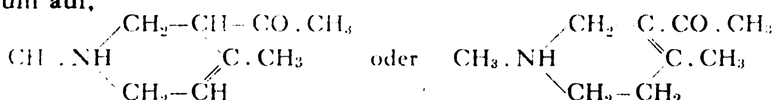


befindet, die als Trioxim abgeschieden werden konnte. Sie ist durch Kondensation von 1 Mol Ammoniumchlorid, 3 Mol Formaldehyd und 3 Mol Aceton entstanden.



$$HCl . NH_3 + 3CH_2O + 3CH_3 . CO . CH_3$$
$$= HCl . N(CH_2 . CH_2 . CO . CH_3)_3 + 3H_2O.$$

Ferner kann als erwiesen gelten, daß unter den Reaktionsprodukten die gleichen Substanzen sich finden, die bei der Kondensation von Methylaminhydrochlorid mit Formaldehyd und Aceton entstehen. Denn beim Einleiten von Chlorwasserstoff in die alkoholische Lösung der Rohbasen tritt dasselbe 1,4-Dimethyl-3-acetotetrahydropyridin auf,



welches von Mannich und Ball[3]) bei der Einwirkung von alkoholischer Salzsäure auf die bei der Kondensation von Methylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Aceton entstehenden Basen aufgefunden worden ist. Diese Feststellung ist nicht weiter überraschend, da ja Ammoniumchlorid durch Formaldehyd leicht zu Methylaminhydrochlorid methyliert wird.

Mit dem Nachweis dieser Produkte ist aber der Verlauf der Reaktion zwischen Ammoniumchlorid, Formaldehyd und Aceton keineswegs völlig aufgeklärt, denn die aufgefundenen Substanzen bilden nur einen geringen Bruchteil der entstehenden organischen Basen.

Beschreibung der Versuche.

Kondensation von Ammoniumchlorid, Formaldehyd und Aceton.

203 g Aceton (3.5 Mol), 138 g 30%ige Formaldehydlösung (1.25 Mol) und 26.8 g (0.5 Mol) Ammoniumchlorid wurden am Rückflußkühler auf dem Wasserbade zum gelinden Sieden erhitzt. Nachdem alles Ammoniumchlorid gelöst war, begann nach 1/4 Stunde die Flüssigkeit sich gelb zu färben und wurde bei längerem Sieden immer dunkler. Nach 12stündigem Kochen ließ sich mit Anilinacetat kein Formaldehyd mehr nachweisen. Hierauf wurde aus der stark

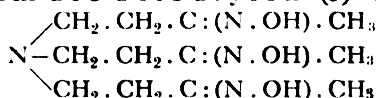
[3]) loc. cit.

fluorescierenden Flüssigkeit zunächst das überschüssige Aceton abdestilliert (120 g) und darauf der größte Teil des Wassers im Vakuum vertrieben. Der Rückstand war ein dicker Sirup (170 g). Er wurde unter Eiskühlung mit einer konzentrierten Kaliumcarbonatlösung versetzt, wodurch sich ein rötlich gefärbtes Öl abschied. Durch wiederholtes Ausschütteln mit viel Äther wurden die ätherlöslichen Bestandteile extrahiert, die ätherische Lösung mit Kaliumcarbonat getrocknet und dann der Äther abdestilliert. Es blieben 32 g Rohbasen als rötliches Öl zurück, die fraktioniert im Vakuum destilliert wurden. Folgende Fraktionen wurden erhalten:

Fraktion	I 100—125°	2.5 g	
Fraktion	II 125—135°	9.0 g	(Hauptfraktion)
Fraktion	III 135—145°	1.5 g	
Harziger Rückstand		17.5 g.	

Von einer weiteren Fraktionierung durch Vakuumdestillation wurde Abstand genommen, da bei erneuter Destillation immer wieder starke Verharzung eintrat. Beim Stehen an der Luft oder im Vakuumexsiccator begannen die Öle schon nach einigen Stunden sich zu verdicken, so daß die Versuche zur Gewinnung kristallisierbarer Derivate unmittelbar nach der Destillation angesetzt wurden. Es gelang nicht, eine kristallisierende Benzoylverbindung, ein Phenylhydrazon, ein Semicarbazon oder ein Jodmethylat zu erhalten, dagegen entstand mit Hydroxylaminhydrochlorid eine schön kristallisierte Substanz.

Trioxim des Tributylon-(3)-amins.



$$N\begin{cases}CH_2.CH_2.C:(N.OH).CH_3\\CH_2.CH_2.C:(N.OH).CH_3\\CH_2.CH_2.C:(N.OH).CH_3\end{cases}$$

4.5 g der Hauptfraktion II vom Siedepunkt 125—135° bei 15 mm Druck wurden unter Kühlung mit einer Lösung von 4.7 g salzsaurem Hydroxylamin vermischt. Beim Stehen über Nacht schieden sich nadelförmige Kristalle ab, die sich nach mehreren Tagen noch vermehrt hatten. Sie wurden scharf abgesaugt und aus heißem Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug nur 1.2 g. Die in farblosen Nädelchen vom Schmp. 177—178° kristallisierende Substanz erwies sich als ein salzsaures Salz. Die Analyse ergab:

0.1548 g Sbst.: 0.2662 g CO_2, 0.1059 g H_2O. — 0.1167 g Sbst.: 18.8 ccm N (17°, 746 mm). — 0.1173 g Sbst.: 0.0556 g AgCl.

$C_{12}H_{25}O_3N_4Cl$. Ber.: C 46.64, H 8.16, N 18.15, Cl 11.50.
Gef.: C 46.74, H 8.28, N 18.25, Cl 11.74.

Aus dem salzsauren Salz kann man die freie Oximbase gewinnen, indem man 0.6 g in 3 ccm Wasser löst und festes Kaliumcarbonat bis annähernd zur Sättigung zugibt. Dabei scheidet sich die Base kristallinisch ab. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol bildet sie Nädelchen, die bei 132° schmelzen.

0.1450 g Sbst.: 0.2809 g CO_2, 0.1145 g H_2O. — 0.1027 g Sbst.: 18.8 ccm N (17°, 753 mm).

$C_{12}H_{24}O_3N_4$. Ber.: C 52.91, H 8.89, N 20.59.
Gef.: C 52.8, H 8.8, N 20.8.

Einwirkung von alkoholischer Salzsäure auf das Basengemisch.

Da es nicht möglich war, aus dem Gemisch der Rohbasen weitere kristallinische Derivate zu gewinnen, haben wir versucht, durch alkoholische Salzsäure Wasser abzuspalten, um vielleicht auf diese Art zu faßbaren Substanzen zu gelangen. Dabei wurde ein gewisser Erfolg erzielt.

20 g des Rohbasengemisches wurden in 90 ccm absolutem Alkohol gelöst und dann trockenes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung eingeleitet (40 g). Nach 3tägigem Stehen wurden Salzsäure und Alkohol abgedampft, der zurückbleibende Sirup mit 20 ccm Wasser aufgenommen und durch Zusatz von konz. Kaliumcarbonatlösung stark alkalisch gemacht. Die ausgeschiedenen Basen (14 g) wurden in Äther aufgenommen und dann im Vakuum destilliert. Bei 18 mm gingen zwischen 60—130° 7.5 g eines hellgelben Öles über; 5.3 g blieben als harziger Rückstand im Kolben.

Von den mit dem Destillat angestellten Versuchen führte nur die Einwirkung von Methyljodid zu einem Ergebnis. 3.1 g wurden in 10 ccm Methylalkohol gelöst und mit 4.5 g Methyljodid versetzt. Nach zweitägigem Stehen wurde der Alkohol langsam abgedunstet. Dabei schieden sich schöne Kristalldrusen ab. Sie wurden aus Alkohol umkristallisiert und hatten dann den Schmp. 173°. Ausbeute 1.4 g.

0.1364 g Sbst.: 0.1082 g AgJ. — 0.1612 g Sbst.: 0.2417 g CO_2, 0.0920 g H_2O. — 0.1590 g Sbst.: 6.9 ccm N (18°, 743 mm).

$C_{10}H_{18}ONJ$. Ber.: C 40.67, H 6.15, N 4.75, J 43.01.
Gef.: C 40.9, H 6.4, N 4.9, J 42.9.

Die Substanz erwies sich als identisch mit dem von Mannich und Ball beschriebenen Jodmethylat des 1,4-Dimethyl-3-acetotetrahydropyridins[4]). Der Schmelzpunkt eines Gemisches beider Präparate zeigte keine Erniedrigung.

---

113. C. Mannich und Ph. Horkheimer: Über Abkömmlinge des β-Aminobutyraldehyds und des β-Aminobutylalkohols.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Frankfurt a. M.)

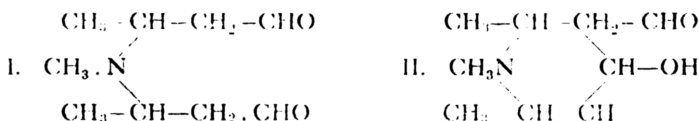
Eingegangen am 23. Oktober 1925.

Beachtenswerte Versuche, von ungesättigten aliphatischen Aldehyden zu Aminoaldehyden zu gelangen, liegen nur in beschränkter Anzahl vor. In erster Linie wären hier die Arbeiten von A. Wohl[1]) zu erwähnen, der das Acrolein über das β-Chlorpropionacetal in das β-Aminoacetal und das β-Amino-

[4]) Literatur kann noch nicht angegeben werden, Arbeit ist im Archiv im Druck.
[1]) B. 34, 1914 (1901).

dipropionacetal verwandelt und diese zu β-Aminoaldehyden aufgespalten hat.

In der vorliegenden Abhandlung werden Versuche beschrieben, den Crotonaldehyd, der viel besser zugänglich ist als das Acrolein, für die Synthese von β-Aminoaldehyden nutzbar zu machen. Beabsichtigt war, aus Methylamin und 2 Mol Crotonaldehyd einen Methylaminoaldehyd der folgenden Struktur (I) herzustellen,

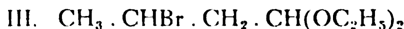


der durch eine innere Aldolkondensation in einen cyclischen Aminooxyaldehyd (II) übergeführt werden sollte. Letzterer hätte dem Ekgonin strukturell nahegestanden. Diese Ziele haben sich nicht verwirklichen lassen. Es ist aber gelungen, eine Anzahl neuer Aldehydbasen darzustellen und sie durch Reduktion in die zugehörigen β-Alkoholbasen überzuführen.

Zunächst wurde versucht, Amine direkt an den Crotonaldehyd anzulagern, ähnlich wie α,β-ungesättigte Ketone bisweilen Amine unter Bildung von Ketobasen addieren. Der Versuch schien nicht aussichtslos, da Combes[2]) aus Crotonaldehyd und Ammoniak eine basische sirupartige Verbindung der Formel $C_8H_{16}ON_2$ erhalten hat, die freilich nicht näher untersucht worden ist.

Beim Zusammenbringen von Crotonaldehyd mit Methylamin, Dimethylamin oder Diäthylamin tritt unter starker Erwärmung sofort Reaktion ein. Es entstehen dabei basische Öle, die sich zum Teil im Vakuum unzersetzt destillieren lassen, aber ganz inkonstant sieden und sich innerhalb weniger Tage harzartig verdicken. Bei der Bearbeitung dieser Produkte wurden Erfolge nicht erzielt. Es wurde weiter die Beobachtung gemacht, daß Crotonaldehyd auch mit Aminsalzen reagiert. Er löst sich beim Schütteln in einer ganz schwach alkalisch reagierenden Lösung von salzsaurem oder essigsaurem Methylamin oder Dimethylamin allmählich auf. Aus diesen Lösungen einheitliche Substanzen abzuscheiden ist nicht gelungen.

Nach diesen Mißerfolgen wurde dazu übergegangen, die gewünschten Aminoaldehyde auf dem Wege über die β-Halogenacetale zu gewinnen. Das β-Chlorbutyracetal war bereits von Wohl dargestellt worden, das β-Brombutyracetal (III)



$$\text{III. } CH_3 . CHBr . CH_2 . CH(OC_2H_5)_2$$

konnte nach der gleichen Methode neu bereitet werden. Wegen zu großer Empfindlichkeit der Bromverbindung wurde für die Umsetzung mit Aminen das β-Chlorbutyracetal bevorzugt.

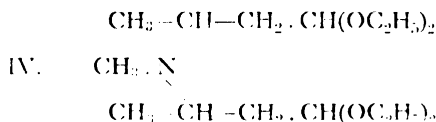
Beim Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak, Methylamin, Dimethylamin, Diäthylamin und Piperidin setzt sich das Chlorbutyracetal zu Aminoacetalen um. Die Reaktion erfolgt nicht leicht; es

---

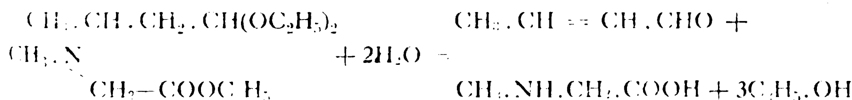
[2]) Compt. rend. **96**, 1862.

ist ein großer Überschuß von Base und langes Erhitzen erforderlich. Die günstigste Temperatur liegt bei 120—130°; darunter erfolgt die Umsetzung zu langsam, darüber kann Verharzung eintreten. Beim Diäthylamin und Piperidin war es erforderlich, mit der Temperatur auf 150° zu gehen. Die Ausbeuten schwankten zwischen 20% (beim Ammoniak) und 80% (beim Methylamin). Die erhaltenen Acetalbasen sind destillierbare Öle, die durch Säuren rasch zersetzt werden.

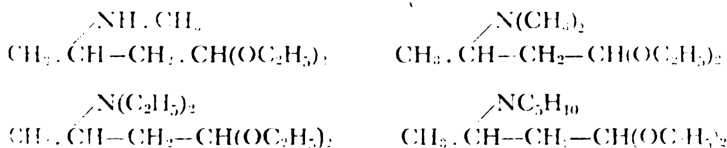
In Verfolgung des ursprünglichen Zieles sollte die nächste Aufgabe sein, ein β-Methylaminodibutyracetal (IV)



herzustellen. Trotz vielfacher Abänderung der Versuchsbedingungen konnte die Umsetzung von β-Methylaminobutyracetal mit einem weitern Molekül β-Chlorbutyracetal nicht erreicht werden. Dagegen ließen sich Ester halogensubstituierter Säuren, wie Chloressigester und β-Chlorpropionsäureester, bereits in der Kälte glatt zur Reaktion bringen. Bei dem Reaktionsprodukt aus β-Methylaminobutyracetal und Chloressigester hatte die Einwirkung konzentrierter Salzsäure einen unerwarteten Zerfall des Moleküls zur Folge: Es wurde Sarkosin abgespalten, so daß folgende Spaltung stattfinden dürfte:



Wir haben sodann die Spaltung der folgenden Acetalbasen zu β-Alkoholbasen durchgeführt, insbesondere um die — vermutlich

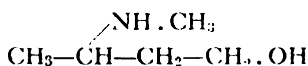


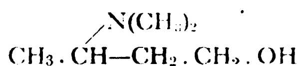
recht empfindlichen — Aminoaldehyde zu β-Aminoalkoholen zu reduzieren. Derartige β-Aminoalkohole mit primärem Hydroxyl konnten insofern von Interesse sein, als sie bei der Veresterung mit Benzoesäure anästhesierende Substanzen liefern sollten.

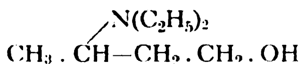
Die Aufspaltung der Acetalbasen zu β-Aminoaldehyden gelang in allen untersuchten Fällen befriedigend mit stark gekühlter Salzsäure. Die beim Eindunsten verbleibenden, die salzsauren Salze der β-Aminoaldehyde enthaltenden Sirupe kristallisierten zwar nicht, gaben aber, mit Ausnahme des β-Diäthylaminobutyraldehyds, kristallinische Goldsalze, die zur Analyse gebracht wurden. Eine Abscheidung der freien Aminoaldehyde in reinem Zustande ist nicht gelungen. Versuche, die durch Alkalien abgeschiedenen Aldehydbasen rasch in

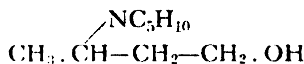
Äther aufzunehmen und sofort mit Aluminiumamalgam zu reduzieren, führten zu harzartigen Produkten.

Da bei der vorsichtigen Spaltung der Acetalbasen durch konzentrierte Salzsäure nur schwach gelb gefärbte Sirupe erhalten wurden, durfte man annehmen, ziemlich reine Salze der Aminoaldehyde vor sich zu haben. Versuche, diese Sirupe ohne Reinigung mit Natriumamalgam bei essigsaurer Reaktion zu reduzieren, führten zum Ziel. Mit Alkali ließen sich die entstandenen Alkoholbasen abscheiden, die sich als destillierbar erwiesen. Doch war es erforderlich, sie durch Wasserdampf aus der alkalischen Flüssigkeit überzutreiben; denn nur die so gereinigten und dann erst im Vakuum destillierten Basen lieferten gut kristallisierende Abkömmlinge. Der Siedepunkt der Alkoholbasen lag regelmäßig 15—20° tiefer als der der zugehörigen Acetalbasen. Es konnten auf diesem Wege die folgenden Alkoholbasen erhalten werden:









Die Alkoholnatur der erhaltenen Reduktionsprodukte ergibt sich daraus, daß mit Benzoylchlorid Benzoesäureester entstehen. Ihre salzsauren Salze kristallisieren schön und zeigen die erwartete anästhetische Wirkung, wenn auch nicht in besonders starkem Maße.

Beschreibung der Versuche.

β-Brombutyracetal.

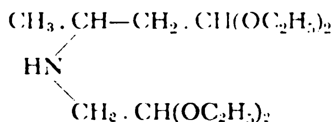


Zu zwei Raumteilen einer gesättigten Lösung von Bromwasserstoff in absolutem Alkohol läßt man unter bester Kühlung ein Volumen gekühlten Crotonaldehyds unter Umrühren langsam eintropfen. Nach 10 Minuten langem Stehen in der Kältemischung trennt man die untere Schicht, die in der Hauptsache aus β-Brombutyracetal besteht, von der darüber befindlichen alkoholischen Bromwasserstofflösung. Man neutralisiert das Rohprodukt durch Zugabe von Calciumcarbonat, das man mit Wasser angerührt hat. Nach der Neutralisation saugt man vom überschüssigen Calciumcarbonat ab und wäscht mit etwas Wasser nach. Das Filtrat wird mit Calciumchlorid gesättigt, und die wässerige Lösung vom Acetal getrennt. Letzteres wird mehrfach mit gesättigter Calciumchloridlösung kräftig durchgeschüttelt, um vorhandenen Alkohol zu entfernen. Dann wird zweimal mit Wasser gewaschen, das abgehobene Öl mit Pottasche getrocknet und über etwas Calciumcarbonat im Vakuum destilliert. Bei 12 mm Druck ist der Siedepunkt für die Hauptmenge 80—83°. Durch Zersetzung erleidet man bei der Destillation häufig bedeutende Verluste. Das Acetal ist wenig haltbar und ist schon nach einigen Stunden merklich zersetzt.

0.1492 g Sbst.: 0.2342 g CO_2, 0.1054 g H_2O. — 0.1860 g Sbst.: 0.1548 g AgBr.
$C_8H_{17}BrO_2$. Ber.: C 42.67, H 7.61, Br 35.50.
Gef.: C 42.8, H 7.9, Br 35.4.

Wegen der großen Zersetzlichkeit des β-Brombutyracetals eignet sich für präparative Zwecke das von A. Wohl und Frank[3]) dargestellte β-Chlorbutyracetal besser.

β-Chlorbutyracetal und Aminoacetal.

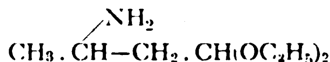


1 Mol β-Chlorbutyracetal wird mit 2 Mol Aminoacetal im Bombenrohr zwölf Stunden lang auf 125° erhitzt. Das dunkle Reaktionsprodukt wird mit dem halben Volumen konzentrierter Kalilauge kräftig durchgeschüttelt, dann wird ausgeäthert. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat destilliert man im Vakuum. Gegen 100° bei 14 mm Druck destilliert überschüssiges Aminoacetal, dann geht bei 140—145° die neue, wasserunlösliche Base über. Sie ist farblos und besitzt einen stark basischen Geruch. Die Ausbeute beträgt etwa 40%; das übrige Chlorbutyracetal ist verharzt.

0.1352 g Sbst.: 0.2994 g CO_2, 0.1330 g H_2O.
$C_{14}H_{31}O_4N$. Ber.: C 60.60, H 11.26.
Gef.: C 60.4, H 11.0.

Durch konzentrierte Salzsäure wird die Base ziemlich rasch unter Dunkelfärbung verändert. Es gelang nicht, aus dem Reaktionsprodukt eine einheitliche Substanz herauszuarbeiten.

β-Aminobutyracetal.



Ein Volumen β-Chlorbutyracetal wird mit dem 10fachen Volumen in der Kälte gesättigter alkoholischer Ammoniaklösung 14 Stunden im Autoklaven erhitzt bei einer Ölbadtemperatur von 120—130°. Nach dem Abdestillieren von Alkohol und Ammoniak wird der dunkel gefärbte Rückstand mit demselben Volumen konzentrierter Kalilauge kräftig durchgeschüttelt, worauf man die abgeschiedene Base in Äther aufnimmt. Die ätherische Lösung wird einige Zeit mit Pottasche getrocknet und dann im Vakuum destilliert. Nach einem unbedeutenden Vorlauf geht bei 13 mm die Base als farblose Flüssigkeit zwischen 72—75° über. Sie muß in der 3fachen Menge Wasser löslich sein; etwa noch vorhandenes β-Chlorbutyracetal würde sich abscheiden. In diesem Falle behandelt man die ganze Fraktion mit Wasser, trennt und salzt aus der wässerigen Lösung die Base mittels Pottasche aus. Nach erneuter Destillation ist das Aminoacetal dann

[3]) B. 35, 1905 (1902).

ziemlich rein. Die Ausbeute übersteigt nicht 20%. Die Acetalbase ist mischbar mit Wasser, Alkohol und Petroläther.

Tropft man starke alkoholische Salzsäure unter Kühlung im Unterschuß in die Base ein, so scheidet sich sofort deren salzsaures Salz aus. Man läßt kurze Zeit im evakuierten Exsiccator stehen, rührt die Kristallmasse mit trocknem Äther an und saugt rasch ab. Das Salz läßt sich aus Aceton unter Zusatz von Äther umkristallisieren. Es bildet feine, weiche Nädelchen, die bei 74° schmelzen. Wegen der Acetalgruppe ist das Salz äußerst säureempfindlich.

0.1680 g Sbst.: 0.2983 g CO_2, 0.1503 g H_2O. — 0.1605 g Sbst.: 0.1170 g AgCl.

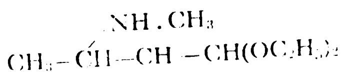
$C_8H_{20}O_2NCl$. Ber.: C 48.58, H 10.19, Cl 17.94.
Gef.: C 48.4, H 10.0, Cl 18.0.

β-Benzylidenaminobutyracetal. 10 g β-Aminobutyracetal werden mit 7.5 g Benzaldehyd versetzt. Das Gemisch erwärmt sich und wird durch Wasserabscheidung trübe. Wenn der Benzaldehydgeruch verschwunden ist, werden 20 ccm Wasser zugefügt und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Bei der Destillation geht die Benzalverbindung bei 12 mm Druck gegen 140° über. Ausbeute etwa 80%.

0.1937 g Sbst.: 0.5120 g CO_2, 0.1572 g H_2O.

$C_{15}H_{23}O_2N$. Ber.: C 72.28, H 9.29.
Gef.: C 72.1, H 9.1.

β-Methylaminobutyracetal.



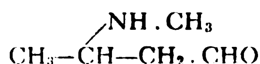
Ein Volumen β-Chlorbutyracetal wird mit dem 5fachen Volumen gesättigter alkoholischer Methylaminlösung 10 Stunden im Autoklaven erhitzt bei einer Ölbadtemperatur von 115—125°. Alkohol und überschüssiges Methylamin werden abdestilliert und in Salzsäure aufgefangen. Der braune Rückstand wird vom ausgeschiedenen salzsauren Methylamin abfiltriert, mit konzentrierter Kalilauge versetzt und kräftig umgeschüttelt. Dabei scheidet sich die Acetalbase als Öl ab. Sie wird mit Äther aufgenommen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum destilliert. Nach einem unbedeutenden Vorlauf geht bei 12 mm Druck die Base als farblose Flüssigkeit zwischen 77 und 79° über. Die Ausbeute beträgt meist 70% der Theorie. Die Acetalbase riecht basisch und ist mit Wasser mischbar.

0.2006 g Sbst.: 13.4 ccm N (23°, 760 mm). — 0.2355 g Sbst.: 0.5311 g CO_2, 0.2515 g H_2O.

$C_9H_{21}O_2N$. Ber.: C 61.60, H 12.08, N 7.99
Gef.: C 61.5, H 11.9, N 7.7.

Das salzsaure Salz ist mit alkoholischer Salzsäure darstellbar, doch tritt beim geringsten Säureüberschuß Zersetzung ein. In ausgezeichneter Ausbeute konnte dieses empfindliche Salz bei der Umsetzung der Acetalbase mit Chloressigester als Nebenprodukt erhalten werden; dort wird es näher beschrieben.

β-Methylaminobutyraldehyd.



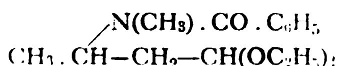
5 g β-Methylaminobutyracetal werden mit 5 ccm Wasser vermischt, stark gekühlt und in die 6fache Menge rauchender Salzsäure, die sich in Kältemischung befindet, tropfenweise eingetragen. Man läßt noch 5 Stunden in Eiswasser stehen und dampft dann im Vakuum bei 40° möglichst weit ein. Es hinterbleibt ein gelber Sirup.

Goldsalz. Zu einer Lösung des Sirups in etwas verdünnter Salzsäure fügt man 10%ige Goldchloridlösung, bis keine Trübung mehr eintritt. Durch Reiben und Kühlen scheidet sich das Goldsalz der Aldehydbase ab. Es wird aus heißem, mit wenig Salzsäure angesäuertem Wasser umkristallisiert. Schmp. 96°.

0.1090 g Sbst.: 0.0536 g CO_2, 0.0290 g H_2O. — 0.1193 g Sbst.: 0.0533 g Au.

$C_5H_{12}ONCl_4Au$. Ber.: C 13.60, H 2.74, Au 44.70.
Gef.: C 13.4, H 3.0, Au 44.7.

N-Benzoylverbindung des β-Methylaminobutyracetals.

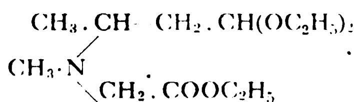


10 g Acetalbase und 90 g 3%ige Natronlauge werden eine halbe Stunde kräftig mit 10 g Benzoylchlorid geschüttelt, bis der stechende Geruch verschwunden ist. Das ausgeschiedene Öl wird mit Äther aufgenommen, der Äther verjagt und der Rückstand 2 Tage im Vakuumexsiccator getrocknet. Der hinterbleibende schwach gelbe Sirup wurde direkt analysiert.

0.1464 g Sbst.: 0.3708 g CO_2, 0.1160 g H_2O. — 0.1478 g Sbst.: 6.0 ccm N (21°, 762 mm).

$C_{16}H_{25}O_3N$. Ber.: C 68.77, H 9.02, N 5.01.
Gef.: C 69.1, H 8.9, N 4.7.

Einwirkung von Chloressigester auf β-Methylaminobutyracetal.



2.5 Mol β-Methylaminobutyracetal und 1 Mol Chloressigester werden gemischt; nach einigen Stunden wird 30 Min. auf 40° erwärmt. Läßt man das Reaktionsprodukt dann verschlossen einen Tag stehen, so ist eine ziemlich feste Kristallmasse entstanden. Nach Anrühren mit trocknem Äther lassen sich die Kristalle absaugen; sie bestehen aus dem salzsauren Salz des β-Methylaminobutyracetals.

Das Filtrat wird mit konzentrierter Kalilauge kräftig geschüttelt, die ätherische Lösung getrennt und mit Kaliumcarbonat getrocknet. Dann wird im Vakuum destilliert. Bei 13 mm geht zwischen 70—80° das überschüssige Methylaminobutyracetal über; aus der höher als 100° übergehenden Hauptmenge erhält man nach nochmaligem Fraktionieren die neue Base vom Siedepunkt 133—135° bei 13 mm Druck. Sie ist farblos, besitzt einen stechenden Geruch und ist in Wasser unlöslich. Ausbeute 80%.

0.1716 g Sbst.: 0.3746 g CO_2, 0.1554 g H_2O.
$C_{13}H_{27}O_4N$. Ber.: C 59.73, H 10.41.
Gef.: C 59.6, H 10.1.

Die bei der Umsetzung erhaltenen Kristalle werden nach dem Waschen mit Äther sofort in einen Chlorcalciumexsiccator gebracht und scharf getrocknet. Man kann sie dann aus Aceton unter Zusatz von Äther umkristallisieren. Sie sind das salzsaure Salz des β-Methylaminobutyracetals und bilden feine, weiche hygroskopische Nadeln. Das Salz ist äußerst empfindlich gegen Säuredämpfe.

0.2831 g Sbst.: 0.1938 g AgCl.
$C_8H_{22}O_2NCl$. Ber.: Cl 16.75.
Gef.: Cl 16.9.

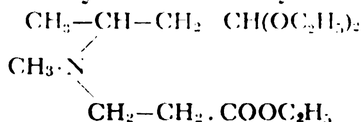
Einwirkung von konzentrierter Salzsäure. 10 g Base werden langsam unter Kühlung auf —10° in 30 ccm rauchende Salzsäure eingetragen. Nach 5stündigem Stehen bei 0° dunstet man im Vakuum bei 40° bis zur Sirupkonsistenz ab. Läßt man den Sirup einige Tage im Exsiccator stehen, so tritt Kristallisation ein. Man rührt die Kristallmasse mit wenig Aceton an und saugt ab. Durch Umkristallisieren aus Methylalkohol unter Zusatz von Äther erhält man kleine, sternförmig angeordnete, plumpe Nadeln vom Schmelzpunkt 166—168°, die in Alkohol, Methylalkohol und Wasser löslich, in Aceton und Chloroform unlöslich sind.

0.1218 g Sbst.: 0.1273 g CO_2, 0.0678 g H_2O. — 0.1544 g Sbst.: 0.1768 g AgCl. — 0.1412 g Sbst.: 14 ccm N (22°, 757 mm).
$C_3H_8O_2NCl$. Ber.: C 28.68, H 6.37, N 11.16, Cl 28.24.
Gef.: C 28.5, H 6.2, N 11.3, Cl 28.3.

Aus der Gesamtanalyse, dem Schmelzpunkt, der Löslichkeit und der sauren Reaktion der wässerigen Lösung ergibt sich, daß das Spaltungsprodukt salzsaures Sarkosin ist. Beachtenswert ist, daß bei der Aufspaltung des Moleküls der Stickstoff am Säurerest geblieben ist.

Mehrfache Versuche, durch Alkoholabspaltung zu einer heterocyclischen Verbindung zu gelangen, führten zu keinem Erfolge.

Einwirkung von β-Chlorpropionsäureester auf β-Methylaminobutyracetal.



Wenn man 2.5 Mol β-Methylaminobutyracetal mit 1 Mol β-Chlorpropionsäureester mischt, so tritt nach wenigen Minuten starke

Wärmeentwicklung ein, und ein stechender Geruch macht sich bemerkbar. Läßt man die Mischung zwei Tage stehen, so kristallisiert das salzsaure Salz des β-Methylaminobutyracetals aus. Das Reaktionsprodukt wird mit dem gleichen Volumen konzentrierter Kalilauge einige Minuten kräftig durcheinandergerührt, sodann das abgeschiedene gelbe Öl in Äther aufgenommen. Bei der Destillation unter 13 mm Druck geht bis 85° in der Hauptsache das unverbrauchte Methylaminobutyracetal über; der höher als 120° übergehende Anteil wird einmal fraktioniert, wobei man die unter 13 mm bei etwa 150° siedende neue Base in guter Ausbeute erhält. Sie ist nicht mischbar mit Wasser.

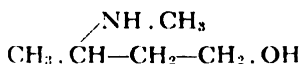
0.1386 g Sbst.: 0.3094 g CO_2, 0.1278 g H_2O.

$C_{14}H_{29}O_4N$. Ber.: C 61.04, H 10.61.
Gef.: C 60.9, H 10.3.

Versuche, durch Einwirkung von Kondensationsmitteln zu cyclischen Verbindungen zu gelangen, blieben erfolglos.

Bei 10stündigem Erhitzen im Einschlußrohr auf 200° wird die Base etwa zur Hälfte zersetzt. Als Spaltprodukte treten dabei auf β-Methylaminobutyracetal und ein nichtbasisches, stickstofffreies angenehm riechendes Öl, das bei 15 mm Druck etwa bei 100° destilliert, Brom addiert und alkalische Permanganatlösung entfärbt. Es wurde nicht näher untersucht.

β-Methylaminobutylalkohol.



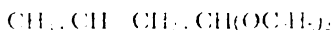
Die Spaltung des Acetals und die Reduktion zum Aminoalkohol wurden innerhalb eines Tages ausgeführt.

Der durch Spaltung von 11 g β-Methylaminobutyracetal nach der oben gegebenen Vorschrift erhaltene gelbe Sirup, der das salzsaure Salz des Aminoaldehyds enthält, wird in 40 ccm Wasser gelöst und zur Bindung der noch vorhandenen Salzsäure mit 3 g Natriumacetat versetzt. Unter Kühlung auf 0° werden in die Lösung langsam 150 g 3%iges Natriumamalgam eingetragen; dabei wird durch öfteres Zufügen von Eisessig für stets saure Reaktion gesorgt. Schließlich wird durch Sättigen mit Kaliumcarbonat die Alkoholbase frei gemacht und mit Wasserdampf übergetrieben. Das Destillat wird mit Salzsäure schwach angesäuert und zur Sirupdicke eingedampft. Man setzt 12 ccm eiskalte konzentrierte Kalilauge zu und schüttelt die Base mit Äther aus. Nach längerem Trocknen mit Pottasche wird der Äther abgedunstet und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 65° und 14 mm Druck geht die Alkoholbase als farbloses Öl über. Sie ist löslich in Wasser. Bei längerem Stehen wird sie dickflüssig.

0.1747 g Sbst.: 0.3742 g CO_2, 0.1807 g H_2O.

$C_5H_{13}ON$. Ber.: C 58.20, H 12.70.
Gef.: C 58.4, H 12.5.

β-Dimethylaminobutyracetal.

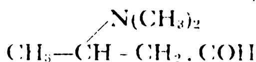
Ein Volumen β-Chlorbutyracetal wird mit dem sechsfachen Volumen gesättigter alkoholischer Dimethylaminlösung 10 Stunden im Autoklaven erhitzt, wobei man die Ölbadtemperatur anfangs auf 120° einstellt und im Verlauf von 8 Stunden auf 130° ansteigen läßt. Alkohol und überschüssiges Dimethylamin werden sodann abdestilliert und zweckmäßig in Salzsäure aufgefangen. Den braunen Rückstand schüttelt man kräftig mit konzentrierter Kalilauge und nimmt die abgeschiedene Base in Äther auf. Die ätherische Lösung wird gut mit Kaliumcarbonat getrocknet und dann im Vakuum destilliert. Unter 15 mm Druck geht die Acetalbase bei 92° als farblose aminartig riechende Flüssigkeit über. Sie ist in Wasser etwas löslich. Ausbeute 50% der Theorie.

0.1829 g Sbst.: 0.4238 g CO_2, 0.1988 g H_2O.
$C_{10}H_{23}O_2N$. Ber.: C 63.43, H 12.25.
Gef.: C 63.2, H 12.2.

Jodmethylat. Zu einer Mischung von 0.5 g Acetalbase und 0.5 g Alkohol wird langsam 0.6 g Methyljodid zugegeben. Stellt man die Lösung nach einiger Zeit in einen Exsiccator, so bleibt das Jodmethylat zurück. Es wird aus Alkohol unter Zusatz von Äther umkristallisiert. Schmp. 133°.

0.1817 g Sbst.: 0.1280 g AgJ.
$C_{11}H_{26}O_2NJ$. Ber.: J 38.32.
Gef.: J 38.1.

β-Dimethylaminobutyraldehyd.

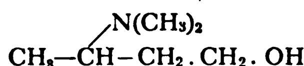


In 70 ccm rauchende Salzsäure, die auf —10° abgekühlt ist, werden langsam 13 g β-Dimethylaminobutyracetal eingetropft. Man läßt die Flüssigkeit 5 Stunden in Eiswasser stehen und dampft dann im Vakuum bei 40° ein. Es bleibt ein schwach gelber Sirup zurück, der das salzsaure Salz des Dimethylaminoaldehyds enthält.

Goldsalz. Zu einer Lösung des Sirups in verdünnter Salzsäure wird 15%ige Goldchloridlösung zugegeben, bis keine Trübung mehr eintritt. Das ausgeschiedene Goldsalz wird aus verdünnter Salzsäure umkristallisiert. Es bildet gelbe, plumpe Nadeln vom Schmp. 172°.

0.1816 g Sbst.: 0.0782 g Au
$C_6H_{14}ONCl_4Au$. Ber.: Au 43.32.
Gef.: Au 43.1.

β-Dimethylaminobutylalkohol.



Der durch Spaltung von 12 g Dimethylaminobutyracetal erhaltene gelbe Sirup wird in 50 ccm Wasser gelöst und nach Zusatz von 2.5 g Natriumacetat unter stetem Rühren mit 300 g 3%igem Natriumamalgam reduziert; dabei wird durch öfteres Zufügen von Essigsäure stets für saure Reaktion gesorgt. Dann macht man durch Sättigen mit Kaliumcarbonat die Base frei und treibt sie mit Wasserdampf über. Das Destillat wird mit Salzsäure schwach angesäuert und auf ein kleines Volumen eingedampft. Nach Zusatz von 15 ccm konzentrierter Kalilauge wird die Alkoholbase mit Äther ausgeschüttelt. Sie siedet bei 14 mm Druck bei 78° und bildet ein farbloses Öl, das in Wasser löslich ist. Ausbeute 30—35% der Theorie.

0.1790 g Sbst.: 0.2913 g CO_2, 0.1468 g H_2O.

$C_6H_{15}ON$. Ber.: C 61.48, H 12.90.
Gef.: C 61.6, H 12.7.

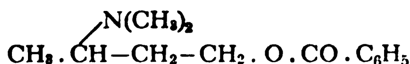
Goldsalz. Aus einer salzsauren Lösung der Alkoholbase fällt 15%ige Goldchloridlösung ein kristallinisches Goldsalz. Es läßt sich aus verdünnter heißer Salzsäure umkristallisieren und schmilzt dann bei 130—132°.

Jodmethylat. Aus einer Lösung der Base in wenig Alkohol fällt auf Zusatz von Methyljodid das Jodmethylat sofort kristallinisch aus. Es bildet nach dem Umkristallisieren aus Alkohol weiße Blättchen vom Schmp. 242°.

0.1873 g Sbst.: 0.1702 g AgJ.

$C_7H_{18}ONJ$. Ber.: J 48.98.
Gef.: J 49.1.

Benzoesäureester des β-Dimethylaminobutylalkohols.

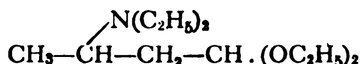


Man versetzt in Chloroformlösung 1 g β-Dimethylaminobutylalkohol mit 1.5 g Benzoylchlorid. Nach einigen Stunden wird die Lösung so lange mit Äther verrührt, bis das salzsaure Salz der Benzoylverbindung fest geworden ist. Das Rohprodukt (2.2 g) wird aus 12 ccm Essigester umkristallisiert. Das Salz ist hygroskopisch, leicht löslich in Wasser, Alkohol und Aceton. Schmp. 105°. Anästhetische Wirkung ist kaum vorhanden.

0.2224 g Sbst.: 0.1262 g AgCl.

$C_{13}H_{20}O_2NCl$. Ber.: Cl 13.76.
Gef.: Cl 14.0.

β-Diäthylaminobutyracetal.



20 g β-Chlorbutyracetal werden mit 20 g Diäthylamin 20 Stunden im Bombenrohr auf 155—160° erhitzt. Dann wird das überschüssige Diäthylamin abdestilliert und der Rückstand unter bester Kühlung mit verdünnter Essigsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Man äthert rasch zweimal aus, scheidet durch Zusatz von konzentrierter Pottaschelösung die Base ab und nimmt sie in Äther auf. Bei der Vakuumdestillation geht die Acetalbase unter 15 mm bei 105° als farblose, in Wasser kaum lösliche Flüssigkeit über. Ausbeute nur 3.5 g.

0.1593 g Sbst.: 9 ccm N (22°, 768 mm). — 0.1386 g Sbst.: 0.3356 g CO_2, 0.1525 g H_2O.

$C_{12}H_{27}O_2N$. Ber.: C 66.29, H 12.52, N 6.44.
Gef.: C 66.1, H 12.3, N 6.6.

Jodmethylat. Man mischt 0.5 g Acetalbase mit 0.5 ccm Alkohol und fügt unter Kühlung 1 g Jodmethyl zu. Läßt man nach einiger Zeit die Lösung im Exsiccator verdunsten, so bleiben weiße Kristalle zurück. Sie werden aus absolutem Alkohol unter Zusatz von Äther umkristallisiert. Schmp. 98—100°.

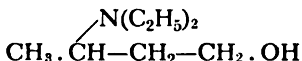
0.1508 g Sbst.: 0.0987 g AgJ.

$C_{13}H_{30}O_2NJ$. Ber.: J 35.33.
Gef.: J 35.4.

β-Diäthylaminobutyraldehyd.

In 20 ccm rauchende Salzsäure werden bei —10° langsam 3.5 g β-Diäthylaminobutyracetal eingetropft. Nach 5stündigem Stehen bei 0° dampft man im Vakuum bei 40° zum Sirup ein. Er enthält das salzsaure Salz des β-Diäthylaminoaldehyds. Das Goldsalz konnte nicht kristallinisch erhalten werden.

β-Diäthylaminobutylalkohol.



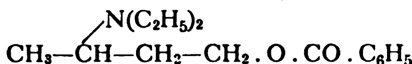
Der durch Spaltung von 3.5 g Acetalbase gewonnene gelbe Sirup wird in 30 ccm Wasser gelöst und bei 0° unter kräftigem Rühren mit 70 g 3%igem Natriumamalgam reduziert. Dabei wird durch Zusatz von Essigsäure stets sauer gehalten. Man sättigt die wässerige Flüssigkeit mit Kaliumcarbonat und treibt die Alkoholbase mit Wasserdampf über. Das Destillat wird mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert und auf 5 ccm eingedampft. Aus dem gelblichen Sirup scheidet man durch 6 ccm konzentrierte Kalilauge die freie Base ab und nimmt sie in Äther auf. Nach 3stündigem Trocknen der ätherischen Lösung mit Kaliumcarbonat wird im Vakuum destilliert. Unter 13 mm Druck geht die Alkoholbase bei 85° als farbloses, in Wasser schwer lösliches Öl über. Ausbeute 45% der Theorie.

0.1307 g Sbst.: 0.3162 g CO_2, 0.1517 g H_2O.

$C_8H_{19}ON$. Ber.: C 66.14, H 13.19.
Gef.: C 66.0, H 13.0.

Die Alkoholbase bildet ein kristallinisches Goldsalz und ein festes Jodmethylat.

Benzoesäureester des β-Diäthylaminobutylalkohols.

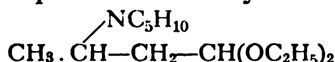


Zu einer Mischung von je 0.4 g Alkoholbase und Chloroform wird eine Lösung von 0.6 g Benzoylchlorid in 0.5 ccm Chloroform unter Kühlung zugetropft. Nach kurzer Zeit kristallisiert das salzsaure Salz des Benzoesäureesters aus. Man wäscht es mit Äther und kristallisiert es aus trockenem Aceton um. Ausbeute annähernd quantitativ. Das Salz schmilzt bei 161° und wirkt deutlich anästhesierend.

0.1350 g Sbst.: 0.0684 g AgCl.

$C_{15}H_{24}O_2NCl$. Ber.: Cl 12.41.
Gef.: Cl 12.5.

β-Piperidinobutyracetal.



60 g frisch destilliertes β-Chlorbutyracetal werden mit 80 g Piperidin 5 Stunden lang im Autoklaven auf 150—160° erhitzt. Die Mischung ist dann durch salzsaures Piperidin zu einem braunen Kristallklumpen erstarrt. Man zersetzt mit konzentrierter Kalilauge und äthert die Basen aus. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Pottasche wird der Äther und die Hauptmenge des Piperidins vertrieben. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert. Der bei 12 mm Druck zwischen 90—145° übergehende Anteil wird noch zweimal fraktioniert, wobei die zwischen 120—135° siedenden Anteile gesammelt werden. Diese werden in einem Vigreuxkolben einer letzten Destillation unterworfen. Der zwischen 125—135° bei 13 mm übergehende Anteil ist ziemlich reines β-Piperidinobutyracetal: eine geringe Verunreinigung durch Piperidin ist kaum zu vermeiden. Die Acetalbase ist in Wasser unlöslich und besitzt einen eigenartigen Geruch.

0.2231 g Sbst.: 0.5570 g CO_2, 0.2318 g H_2O. — 0.1537 g Sbst.: 8.5 ccm N (19°, 748 mm).

$C_{13}H_{27}O_2N$. Ber.: C 68.06, H 11.87, N 6.11.
Gef.: C 68.1, H 11.6, N 6.4.

Das aus der Acetalbase dargestellte Jodmethylat kristallisierte nicht.

β-Piperidinobutyraldehyd.

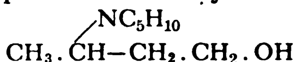


12 g β-Piperidinobutyracetal werden stark gekühlt und in das 6fache Volumen rauchende Salzsäure, die sich in Kältemischung befindet, eingetropft. Man läßt noch 5 Stunden in Eiswasser stehen und dampft dann im Vakuum bei 40° möglichst weit ein.

Goldsalz. Der Sirup wird in wenig verdünnter Salzsäure gelöst und mit 15%iger Goldchloridlösung versetzt. Das Goldsalz der Aldehydbase scheidet sich zunächst ölig ab, wird aber durch Reiben allmählich fest. Nach dem Umkristallisieren aus verdünnter Salzsäure hat es den Schmp. 97°.

0.1404 g Sbst.: 0.0559 g Au.
$C_9H_{18}ONCl_4Au$. Ber.: Au 39.82.
Gef.: Au 39.8.

β-Piperidinobutylalkohol.



Der durch Spaltung von 11 g β-Piperidinobutyracetal erhaltene gelbe Sirup wird in 50 ccm Wasser gelöst und nach Zusatz von 3 g Natriumacetat in der üblichen Weise mit 300 g 3%igem Natriumamalgam reduziert. Die mit Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzte Base treibt man mit Wasserdampf über. Das mit Salzsäure schwach angesäuerte Destillat wird auf etwa 15 ccm eingedampft. Den zurückbleibenden gelblichen Sirup versetzt man mit 15 ccm eiskalter konzentrierter Kalilauge und äthert die freie Base aus. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Kaliumcarbonat wird im Vakuum destilliert. Bei 110° und 15 mm Druck geht die Alkoholbase als farbloses, in Wasser unlösliches Öl über. Die Ausbeute beträgt 40% der Theorie.

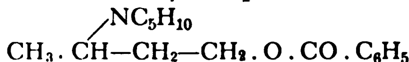
0.1556 g Sbst.: 0.3912 g CO_2, 0.1654 g H_2O.
$C_9H_{19}ON$. Ber.: C 68.73, H 12.18.
Gef.: C 68.6, H 11.9.

Die Alkoholbase bildet ein kristallinisches Goldsalz vom Schmelzpunkt 81°.

Jodmethylat. Zu einer Mischung von 0.5 g β-Piperidinobutylalkohol mit 0.5 ccm Alkohol wird 1 g Jodmethyl unter Kühlung langsam zugegeben. Nach dem Abdunsten im Exsiccator wird der Rückstand aus einer Mischung von Alkohol und Aceton umkristallisiert. Schmp. 112°.

0.1259 g Sbst.: 0.0986 g AgJ.
$C_{10}H_{22}ONJ$. Ber.: J 42.43.
Gef.: J 42.3.

Benzoesäureester des β-Piperidinobutylalkohols.



Zu einer Mischung von 2 g β-Piperidinobutylalkohol mit 2 ccm Chloroform werden unter Kühlung 2.2 ccm Benzoylchlorid, das mit demselben Volumen Chloroform verdünnt ist, zugegeben. Nach einigen Stunden wäscht man mehrmals mit Äther, bis das sich ausscheidende salzsaure Salz der Benzoylverbindung fest wird. Das Rohprodukt (3.7 g) wird aus trocknem Aceton umkristallisiert. Das Salz bildet feine Nädelchen vom Schmp. 159°. Es anästhesiert deutlich.

0.1510 g Sbst.: 0.0740 g AgCl.
$C_{16}H_{24}O_2NCl$. Ber.: Cl 11.91.
Gef.: Cl 12.1.

114. L. Herboth:

Über den Einfluß der Natronlauge auf die Adsorption von arseniger Säure durch Eisenzucker.

(Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen.)

Eingegangen am 16. Januar 1926.

Bekanntlich tritt beim Altern kolloider Lösungen eine Zunahme der Teilchengröße ein, die bis zur Ausflockung des Kolloids führen kann. Die Adsorptionskraft wird daher mit dem Alter der Kolloide abnehmen, da sie von der Größe ihrer Oberfläche abhängt. Die Gesamtoberfläche der Kolloide wird aber kleiner, wenn ihre Teilchengröße zunimmt. Um Schwermetalle in den kolloiden Zustand überzuführen, ist die Anwesenheit von Hydroxylionen vorteilhaft (Peptisationsverfahren)[1]).

Der Eisenzucker des Arzneibuches wird unter Zusatz von peptisierend wirkender Natronlauge hergestellt. Es sollen dazu auf 100 Teile höchstens 5 Teile Natronlauge verwendet werden.

Um einen Beitrag zur „Normung"[2]) der Arzneimittel zu liefern, beschäftigte ich mich auf Veranlassung von Herrn Prof. Feist mit der Frage, welchen Einfluß die Menge der zugesetzten Natronlauge auf die Adsorptionsfähigkeit des Eisenzuckers ausübt. Es war dabei an die Möglichkeit gedacht worden, daß die Größe des Adsorptionsvermögens für die Wirkungsweise des Präparates in Betracht kommen könnte.

Da in neuerer Zeit die Verabreichung von Eisenzucker als Antidot bei Arsenvergiftungen wieder in Erwägung gezogen wurde[3]), so hatte diese Frage auch eine praktische Bedeutung, weil Präparate mit wechselndem Alkaligehalt im Handel sein können, deren Wirkungsweise bei der Verwendung als Antidot und vielleicht auch in der Therapie verschieden ist.

W. Biltz[4]) wies als erster nach, daß bei der Reaktion zwischen Eisenhydroxyd und arseniger Säure nicht, wie Bunsen und andere angenommen hatten, ein basisches Ferriarsenit gebildet wird, sondern daß es sich um eine Adsorptionserscheinung handelt. Durch C. Mannich und C. A. Rojahn[5]) wurde gezeigt, daß auch

[1]) H. Freundlich, Grundzüge der Kolloidlehre 1924, S. 93.

[2]) Th. Paul, „Die Normung der medizinischen Eisenpräparate". Pharmazeutische Ztg. 69, 344—346 (1924); 69, 360—361 (1924); 69, 387—390 (1924).

[3]) C. Mannich und C. A. Rojahn, Archiv d. Pharm. und Ber. d. Deutschen Pharm. Ges. 262, 239 (1924).

Ob Eisenzucker als Antidot bei Arsenvergiftungen überhaupt wirksam ist, wäre durch Versuche erst festzustellen, nachdem das alte Antidotum arsenici sich bei neueren Versuchen als wirkungslos erwiesen hat. (H. H. Meyer und Gottlieb „Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneimittelbehandlung", 6. Aufl., 1922, S. 222 und H. Tappeiner „Lehrbuch der Arzneimittellehre", 13. Aufl. 1919, S. 386. Durch Apotheker-Ztg. 1925, S. 912).

[4]) W. Biltz, Ber. 37, 3, 3139 (1904).

[5]) C. Mannich und C. A. Rojahn, Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. 32, 158—166 (1922)

Eisenzucker ein Kolloid ist, und in einer späteren Arbeit[6]) festgestellt, daß arsenige Säure von Eisenzuckerlösungen in erheblichem Maße adsorbiert wird. Sie fanden bei dem zu ihren Versuchen benutzten Eisenzucker eine As_2O_3-Adsorption von 12% (berechnet auf Eisen).

Von den eingangs erwähnten Überlegungen ausgehend, war der Gedanke naheliegend, daß der Zusatz von Natronlauge von Einfluß auf die Adsorptionskraft von Eisenzucker arseniger Säure gegenüber sein würde, und zwar in dem Sinne, daß ein Eisenzucker mit möglichst geringem Alkaligehalt infolge geringerer Dispersion eine kleinere Adsorptionswirkung hervorrufen würde als ein alkalireicherer. Durch Zusatz von Natronlauge in steigender Menge zu einer Eisenzuckerlösung von bekannter Adsorptionswirkung mußte sich, falls diese Überlegungen zutreffend waren, eine zunehmende Adsorptionswirkung ergeben.

Diese Annahme wurde durch die Versuche bestätigt.

Versuchsanordnung.

Es wurde die Versuchsanordnung gewählt, die C. Mannich und C. A. Rojahn anwandten. 10 g Eisenzucker und ungefähr 0.15 g arsenige Säure wurden in Wasser zu 100 ccm gelöst und in einer Fischblase, die vorher auf Brauchbarkeit geprüft war, gegen 200 ccm Wasser zwei Tage lang dialysiert. In 50 ccm der Außenflüssigkeit wurde der Überschuß an arseniger Säure durch Titration mit $n/_{50}$ Jodlösung ermittelt. Durch Umrechnung auf 300 ccm erhielt man die Menge der nicht adsorbierten arsenigen Säure.

Alte Eisenzuckerpräparate.

Um einen Überblick über die Adsorptionskraft verschiedener Eisenzuckerpräparate zu bekommen, wurden vier Präparate des Handels und ein im Institut vorhandenes von bekanntem Alter auf ihre Adsorption untersucht, weil bereits von früheren Autoren[7]) auf die Tatsache hingewiesen wurde, daß die Fähigkeit von Eisenzuckerpräparaten, arsenige Säure zu entgiften, größeren Schwankungen unterworfen ist. Sie nahmen an, daß die bei der Herstellung des Präparates eingehaltenen Bedingungen für die Wirkungsweise von Einfluß seien. H. W. Fischer[8]) fand bei seinen Versuchen über die arsenentgiftende Wirkung von negativen Eisenhydrosolen, daß frisch hergestellte Präparate eine besonders kräftige Wirkung zeigten. Der Eindeutigkeit der Versuchsergebnisse wegen wurde hier aber darauf verzichtet, mit frischen Präparaten zu arbeiten, weil diese nach H. W. Fischer besonders empfindlichen Präparate schon während der Versuche hätten Veränderungen erleiden können.

Die Art des jeweils zu den Versuchen angewandten Eisenzuckers und die erhaltenen Werte ergeben sich aus folgender Zusammenstellung.

---

[6]) C. Mannich und C. A. Rojahn, Archiv d. Pharm. und Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. 262, 238 (1924).

[7]) Literatur-Zusammenstellung: H. W. Fischer und E. Kuzmitzky, Biochem. Ztschr. 27, 316 (1910).

[8]) H. W. Fischer, Biochem. Ztschr. 27 (1910).

Tabelle I.

Versuchs-Nr.	Angewandte Eisenzuckermenge g	Fe-Gehalt g	Fe-Gehalt in %	Adsorbierte As_2O_3-Menge in % berechnet auf Fe	Alter des Präparates	NaOH-Gehalt
1	12	0.2928	2.44	35.3	3 Jahre	?
2	10	0.26	2.6	19.81	?	?
3	10	0.3071	3.071	13.96	?	?
4	10	0.338	3.38	12.57	?	?
5	10	0.29	2.9	10.68	?	?

Die erhaltenen Adsorptionswerte differieren erheblich untereinander. Aus Versuch 1—5 könnte man schließen, daß die Adsorptionskraft sich im abgelagerten Zustand einer unteren Grenze nähert. Wäre dies zutreffend, so müßte man den im Handel befindlichen Präparaten ein erhebliches Alter zusprechen.

Zusatz von Salzsäure zum Eisenzucker.

Ein Eisenzucker mit möglichst geringem Alkaligehalt wurde hergestellt und auf Adsorption untersucht, indem die in einem Eisenzucker des Handels vorhandene Natronlauge durch vorsichtigen Zusatz von Salzsäure zur Eisenzuckerlösung teilweise gebunden wurde. Das zu diesen Versuchen verwandte Präparat adsorbierte ohne Salzsäurezusatz 10,68% arsenige Säure. Ein Zusatz von 0,01977 g HCl (auf 0,29 g Fe) rief ein Herabsinken der adsorbierten Arsenmenge auf 7,56% hervor. Das durch den Zusatz der Salzsäure entstandene Kochsalz wurde nicht entfernt, da es auf die Adsorption ohne Einfluß ist.[9])

Einwirkung von Kohlensäure auf Eisenzucker.

Ebenfalls adsorptionsverringernd wirkte ein Durchleiten von Kohlensäure durch Eisenzuckerlösungen. Der angewandte Eisenzucker adsorbierte 19.81%. Die adsorbierte Menge arseniger Säure betrug nach

1stündigem	Durchleiten		17.09%
3	„	„	16.27%
12	„	„	15.7%

Aus diesem durch das Durchleiten von Kohlensäure[10]) hervorgerufenen Abfallen der Adsorptionskraft ließe sich der Schluß ziehen, daß der Kohlensäuregehalt der Luft mit von Einfluß auf das Altern kolloider alkalihaltiger Präparate sein kann. Über dahin gehende Versuche hoffe ich später berichten zu können.

Eine Verringerung der vorhandenen Natronlaugenmenge im Eisenzucker ergab also, mit den Überlegungen übereinstimmend, ein Abfallen der Adsorptionskraft.

---

[9]) W. Biltz, Berichte 37, 3, 3144 (1904).

[10]) Auf den etwaigen Einfluß der Kohlensäure wurde ich durch eine freundliche Mitteilung von Herrn Geh. Rat Gadamer aufmerksam gemacht.

Zusatz wechselnder Mengen von Natronlauge zu Eisenzucker.

Darauf wurden zu Lösungen eines 12.57% As_2O_3 adsorbierenden Eisenzuckers jeweils steigende Kubikzentimeterzahlen $n/_{10}$ Natronlauge hinzugesetzt.

Die adsorbierte Menge arseniger Säure wurde nach gleichlanger Einwirkung in derselben Weise bestimmt. Nach einem Zusatz von ungefähr 0.4% Natriumhydroxyd (berechnet auf 100 g Eisenzucker) wurden die Fischblasen durch das Alkali unbrauchbar. Die Versuche wurden daher mit Pergamentmembranen fortgesetzt. Da auch diese bei zweimaligem Gebrauch durchlässig wurden, sind zu jedem Einzelversuch neue Membranen benutzt worden. Das zu den Versuchen gebrauchte Pergamentpapier entstammte einer Lieferung (Schleicher & Schüll).

Die zu jedem Versuch gebrauchten Mengen Eisenzucker, der Gehalt des Eisenzuckers an Eisen in Prozenten, die angewandte und adsorbierte Menge arseniger Säure in Gramm und Prozenten und der Zusatz von Natriumhydroxyd zu den Versuchslösungen ergeben sich aus nachfolgender Zusammenstellung und graphischer Zeichnung.

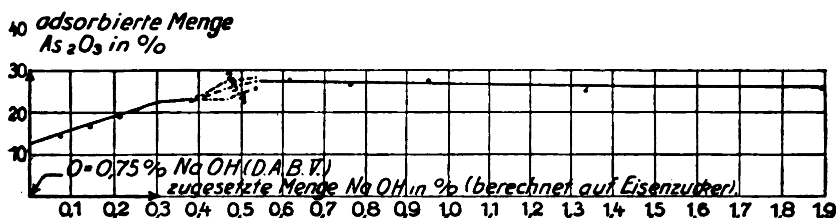
Tabelle II.

Versuchs-Nr.	Eisenzucker g	Darin enthaltenen Fe	As_2O_3 zugesetzt	As_2O_3 wiedergefunden	As_2O_3 adsorbiert	NaOH zugesetzt	Adsorbierte Menge As_2O_3 in % berechnet auf Eisen	
1	10	0.338	0.1638	0.1213	0.0425	—	12.57	*
2	10	0.338	0 1629	0.1139	0.0490	0.0076	14.49	*
3	10	0.338	0.1638	0.1074	0,0564	0.0144	16.69	*
4	10	0.338	0,1629	0.1083	0.0566	0.0152	16.74	
5	10	0.338	0.1638	0.0996	0.0643	0.0216	19.00	*
6	10	0 338	0.1638	0.0874	0.0764	0.0288	22.61	*
7	10	0.338	0.1629	0.0850	0.0778	0.038	23.02	*
8	10	0.338	0.1638	0.0842	0.0796	0.0432	23.56	1
9	10	0.338	0.1629	0.0781	0.0848	0.0456	23.09	1
10	10	0.338	0.1533	0.0693	0.0839	0.0494	24.83	1
11	10	0.338	0.1533	0.0658	0.0874	0.0532	25.87	1
12	10	0.338	0.1629	0.0787	0.0842	0.0418	24.9	2
13	10	0.338	0.1629	0.0713	0.0915	0.0456	27.08	2
14	10	0.338	0.1637	0.0682	0.0955	0.0532	28.26	2
15	10	0.338	0.1629	0.0862	0.0767	0.038	22.68	3
16	10	0.338	0.1629	0.0760	0.0868	0.0456	25.69	3
17	10	0.338	0.1629	0.0708	0.0921	0·0532	27.25	3
18	9	0.304	0.1629	0.0804	0.0825	0.0616	27.11	*
19	10	0.338	0.1618	0.0737	0.0881	0.076	26.07	*
20	10	0.338	0.1629	0.0702	0.0927	0.095	27.41	*
21	10	0.338	0.1954	0.1130	0.0825	0.133	24.39	
22	10	0.338	0.1538	0.0693	0.0839	0.133	24.83	*
23	10	0.338	0.2443	0.1555	0.0888	0.19	26.26	*

Zur Feststellung der Adsorptionsisotherme[11]) sind die mit einem * bezeichneten Ergebnisse verwandt worden. In der Nähe des Höhe-

[11]) Da die Adsorption mit steigender Temperatur fällt, sind sämtliche Versuche bei gleicher Temperatur angestellt worden.

punktes der Kurve ergab sich ein plötzlicher Anstieg. Die in diesem Bereich vorgenommenen, zur Kontrolle dienenden Reihenversuche (als 1, 2, 3 bez.) sind mit eingezeichnet worden. Die adsorbierten Prozente arseniger Säure sind als Ordinaten, die auf Eisenzucker berechneten Prozente an NaOH als Abszissen eingetragen. Der Nullwert für NaOH entspricht dem vom D.A.B. V gestatteten Gehalt von 0.75% NaOH.



Aus den gewonnenen Werten geht hervor, daß der Zusatz an Natronlauge von Einfluß auf die adsorbierte Menge arseniger Säure ist. Die Adsorptionsisotherme zeigt einen durch Natronlauge bedingten regelmäßigen Anstieg. Nach Zusatz von ungefähr 0.5% NaOH (auf 100 g Eisenzucker) ist die adsorbierte Menge auf etwa das Doppelte des ursprünglichen Wertes gestiegen. An dieser Stelle scheint der Sättigungswert erreicht zu sein, denn die untereinander differierenden Reihenversuche (in der Tabelle bezeichnet als 1, 2, 3) streben bei einer Adsorption von ungefähr 23% beginnend (NaOH-Zusatz 0.38% auf Eisenzucker berechnet) dem Mittelwert 27% zu (NaOH-Zusatz 0.53% auf Eisenzucker berechnet). Mit der Theorie[12]) übereinstimmend hat die Adsorptionsisotherme vom Sättigungswert ab abfallenden Verlauf.

Aus den Versuchen kann man schließen, daß die Natriumsalze der arsenigen Säure besser adsorbiert werden als die Säure selbst. Berechnet man für die jeweils adsorbierte As_2O_3-Menge die zur Bildung von Mononatriumarsenit und Dinatriumarsenit erforderliche Menge NaOH und stellt dieser die tatsächlich verbrauchte Menge NaOH gegenüber, so erhält man folgende Werte:

Tabelle III.

Versuchs-Nr.	Adsorbierte Menge As_2O_3	Berechnete Menge NaOH entsprechend NaH_2AsO_3	Verbrauchte Menge NaOH	Berechnete Menge NaOH entsprechend Na_2HAsO_3
2	0.0490	0.01558	0.0076	0.03126
3	0.0564	0.01792	0.0144	0.03584
5	0.0643	0 02040	0.0216	0.0408
6	0.0764	0.02438	0.0288	0.04876
7	0.0778	0.02472	0.038	0.04944
16	0.0868	0.02758	0.0456	0.05516
17	0.0921	0.02925	0.0532	0.05850
20	0.0927	0.02942	0.093	0.05884
23	0.0888	0.0282	0.19	0.0564

[12]) Freundlich, Grundzüge der Kolloidlehre 1924, S. 45.

Die verbrauchte Menge NaOH liegt bei den Versuchen 3—6 nahe bei den für die Bildung von Mononatriumarsenit berechneten Werten. Das dazugehörige Kurvenstück hat geradlinigen Verlauf. Von Versuch 6 beginnend ist außer der zur Bildung der Monoverbindung erforderlichen NaOH-Menge ein Überschuß vorhanden. Die Kurve fällt der ursprünglichen Richtung gegenüber schwach, zeigt aber an dieser Stelle einen deutlichen Knick, und hat weiterhin zwischen den Versuchen 7—16 einen nicht eindeutig festzulegenden Verlauf. Bei Versuch 17 liegen die Werte der verbrauchten NaOH und der für die Bildung von Dinatriumarsenit berechneten nahe beieinander. Es scheint demnach die Bildung des Dinatriumarsenits noch angestrebt zu werden, während für die Bildung des Trinatriumarsenits keine Anhaltspunkte vorliegen.

Auf das von P. W. Danckwortt[13]) beobachtete Oxydationsbestreben der arsenigen Säure bei Gegenwart kolloider Stoffe wurde Rücksicht genommen. Es konnte, wie bei der kurzen Zeitdauer der Versuche vorauszusehen war, die Bildung von Arsensäure nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassung.

1. Die Adsorption von arseniger Säure durch Eisenzucker wird durch Natronlauge stark beeinflußt.
2. Durch teilweise Bindung der in einem Eisenzucker des Handels vorhandenen Natronlaugemenge durch Zusatz von Salzsäure wurde die Adsorptionsfähigkeit herabgesetzt.
3. Die nach dem Deutschen Arzneibuch hergestellten Präparate scheinen sich beim Altern in ihrer Adsorptionsfähigkeit einer unteren Grenze zu nähern und in diesem Zustande im Handel angetroffen zu werden. Wahrscheinlich ist der Kohlensäuregehalt der Luft hierbei von Einfluß. Auf Zusatz von Natronlauge werden sie wieder adsorptionsfähiger.
4. Nach einem Zusatz von ungefähr 0.5% Natriumhydroxyd über den vom Arzneibuch gestatteten Gehalt (0.75%) ist der Höhepunkt in der Adsorptionsfähigkeit von abgelagertem Eisenzucker erreicht. An dieser Stelle liegt der Sättigungswert bei der Adsorption von arseniger Säure. Dabei bleibt die Frage offen, ob nicht vielleicht ein Teil des ursprünglich im Eisenzucker vorhandenen Natriumhydroxyds in Carbonat übergegangen ist.
5. Die Alkalimengen, welche zur Bildung von Mono- und Dinatriumarsenit führen, machen sich in der Adsorptionskurve durch einen Knick bemerkbar. Dinatriumarsenit kommt dem Höchstwerte nahe.

---

13) P. W. Danckwortt, Archiv d. Pharm. und Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. **262**, 563—567 (1924).

Bücherschau.

Die Apothekergesetze des Deutschen Reiches und Preußen. Im Auftrage des Deutschen Apotheker-Vereins zusammengestellt und erläutert von K. von Gneist. Berlin 1925. Verlag des Deutschen Apotheker-Vereins. 574 Seiten. Preis 13 Mark.

Seit dem Erscheinen des Buches von Böttger und Urban: „Die preußischen Apothekengesetze mit Einschluß der reichsgesetzlichen Bestimmungen über den Betrieb des Apothekengewerbes" ist auf dem einschlägigen Gebiete eine neue zusammenfassende Aufstellung nicht erschienen. Das obige Buch kommt daher zur rechten Zeit, obgleich noch „Alles fließt" und, wie es scheint, neue, tiefeinschneidende gesetzgeberische Maßnahmen für die Pharmazie zu erwarten sind.

Der erste Teil, die Apothekergesetze des Deutschen Reiches betreffend, enthält 1. die Gesetzgebung und Verwaltung im Reich (Behörden usw.), 2. Gewerbeordnung, 3. Prüfungswesen, 4. Verkehr mit Arzneimitteln und Süßstoff, 5. Handelsgesetzgebung, Bürgerliches Recht, Strafrecht, 6. Branntweinsteuergesetzgebung, 7. Weingesetz und Weinsteuergesetz, 8. Maß- und Gewichtswesen, 9. Arzneien im Post- und Eisenbahnverkehr, 10. Sozialpolitische Gesetzgebung, 11. Umsatzsteuer.

Der zweite Teil betrifft die Apothekergesetze Preußens, und zwar: 1. Behörden, 2. Standesvertretung der Behörden, 3. Entwicklung des Apothekenwesens in Preußen bis zur Kabinettsorder vom 30. Juni 1894, 4. Errichtung und Verlegung von Apotheken, 5. Bewerbungsverfahren, 6. Apothekenbetrieb, 7. Arzneimittelverkehr außerhalb der Apotheken, 8. Sonstige Rechtsverhältnisse der Apotheken und Apotheker. Ein Anhang betrifft die revidierte Apothekerordnung vom 11. Oktober 1801.

Die Anschaffung des Buches liegt im Interesse jeder Apotheke; auch die Studierenden der Pharmazie werden darin den nötigen Stoff für den entsprechenden Teil des Staatsexamens finden.

Handbuch des Deutschen Apotheker-Vereins. 15. Jahrgang, Berlin 1925. Verlag des Deutschen Apotheker-Vereins. 160 Seiten. Preis 4 Mark.

Das Handbuch enthält in gewohnter Weise zunächst die das pharmazeutische Gebiet berührenden Gesetze und Verordnungen der Länder des Deutschen Reiches und deren Provinzen. Dann folgen Rechtsprechung, Statistik sowie die inneren Angelegenheiten des Deutschen Apotheker-Vereins, endlich Tarifbestimmungen und verschiedene Dinge, die sich vorzugsweise auf das Versicherungswesen und auf Serumangelegenheiten beziehen. Das Handbuch wird besonders denen willkommen sein, denen es bei des Dienstes immer gleichgestellter Uhr an Zeit zum Aufsuchen der betreffenden Verordnungen in der Fachpresse gebricht. Für das nächste Handbuch sei der Wunsch einer besseren Ausstattung ausgesprochen.

Die Handschrift des Schnitt- und Augenarztes Caspar Stromayr in Lindau im Bodensee. In der Lindauer Handschrift (P. I. 46) vom 4. Juli 1559, mit einer historischen Einführung und Wertung von Dr. med. Walter von Brunn, a. o. Professor der Medizingeschichte zu Rostock. Berlin 1926. Idra-Verlagsanstalt G. m. b. H. 194 Textseiten und 186 Abbildungen in Form vierfarbiger Bilder. Preis 100 RM.

Es ist das große Verdienst des Herausgebers obigen schönen Buches, Dr. von Brunn, die Lebensarbeit eines bisher so gut wie unbekannten, aber, wie sich nun herausstellt, den größten Meistern seiner Zeit gleichzustellenden Chirurgen ans Tageslicht gezogen und so ein Werk von hervorragender Bedeutung für die deutsche Chirurgie nicht nur, sondern auch für die Kulturgeschichte des Mittelalters der Allgemeinheit zugängig gemacht

zu haben. Es handelt sich um die Handschrift eines Lindauer Arztes, Caspar Stromayr, der in der Mitte des 16. Jahrhunderts in Lindau im Bodensee lebte und die damalige, ziemlich rohe Kunst des Bruchschneidens und Starstechens aus den Händen wandernder, ungeübter und ungelernter Operateure zu einer selbständigen Wissenschaft erhob. Leider hat die Handschrift Jahrhunderte hindurch in den Archiven der Stadt Lindau wegen der Schwierigkeit der Publikation schlummern müssen. Sie ist in deutscher Sprache, im heute noch leicht verständlichen Dialekt der Heimat, verfaßt und auch das vorliegende Buch ist im Originaltext wiedergegeben. Die Abbildungen stellen lebendige Menschen mit ihren Gesichtszügen, ihrem ganzen Wesen dar und bilden zugleich eine schöne Kostümkunde der damaligen Zeit. Sie zeigen die Aufeinanderfolge der einzelnen Operationsphasen.

Von pharmazeutischem Interesse sind besonders zahlreiche Rezepte, die sich in dem Kapitel: „Von Pflastern, Pulvern, Ölen, Salben usw." und in dem Kapitel über Schlafmittel finden und vielleicht noch heute Stoff für präparative Anregungen geben können.

Die Herausgabe des hervorragenden Werkes ist nur mit Hilfe des Generaldirektor Dr. h. c. Fuchs der J. D. Riedel A.-G. möglich gewesen, der sich damit ein kulturgeschichtliches Verdienst erworben hat.

Der Idra-Verlag hat das Werk vorzüglich ausgestattet: Text und Abbildungen sind äußerst sorgfältig gedruckt worden; der Einband in feiner Pressung im Geschmack des 16. Jahrhunderts macht das Buch an sich schon zu einem Schmuckstück.

Reichs-Gesundheitsblatt. Herausgegeben vom Reichsgesundheitsamt. 1. Jahrgang, Nr. 1. Verlag von R. von Decker, Berlin.

Das oben gekennzeichnete Reichs-Gesundheitsblatt bildet die Fortsetzung der seit 49 Jahren erschienenen „Veröffentlichungen des Reichsgesundheitsamts." Die Gesetze, Verordnungen, Erlasse, Nachrichten und Statistiken aus Reich und Ländern werden wie bisher abgedruckt werden, im nichtamtlichen Teil werden Abhandlungen unter der inhaltlichen Verantwortung der Verfasser erscheinen, für die der Schriftleiter nur die allgemeine preßgesetzliche Verantwortung trägt. Hier sollen die Fragen erörtert und geklärt werden, die auf gesundheitlichem Gebiete einschließlich des Veterinärgebietes das öffentliche Interesse erregen oder für wert gehalten werden, von der Öffentlichkeit beachtet zu werden. In gleicher Weise werden dabei die Ergebnisse der wissenschaftlichen Forschung wie die praktischen Erfahrungen berücksichtigt; es soll kein Betätigungsfeld auf diesen weiten Gebieten oder in den mit ihnen in Berührung stehenden Arbeitsbereichen ausgeschlossen werden. Je nach Bedarf sollen Beihefte zum Reichs-Gesundheitsblatt herausgegeben werden, die auch einzeln käuflich sind.

Die vorliegende erste Nummer enthält neben amtlichen Nachrichten Arbeiten von Christian über „Das biologische Denken" sowie von P. Manteufel über „Lehren, die sich aus den Typhusepidemien der letzten Zeit ergeben". Berger beschäftigt sich in Nummer 1 wie in dem gleichzeitig erschienenen Beihefte mit den Lehren aus der Statistik der Geschlechtskrankheiten. Ferner bringt das Beiheft sehr wertvolle Angaben über Verbreitung und Behandlungserfolg der venerischen Krankheiten.

Wir wiederholen gern den Wunsch der Redaktion des Reichs-Gesundheitsblattes, daß diesem bei Behörden und Beamten des Gesundheits- und Veterinärwesens ein guter Erfolg beschieden sein möge.

Die Nahrungs- und Genußmittel und ihre Beurteilung. Von Prof. Dr. Adolf Jolles. 2., vollständig umgearbeitete und vermehrte Auflage. Mit 29 in den Text gedruckten Abbildungen, 10 Tabellen und einem farbigen Pilzmerkblatt. Leipzig und Wien 1926. Verlag von Franz Deuticke. 463 Seiten.

Wie der Verfasser mitteilt, ist das Buch im wesentlichen aus den Vorlesungen und praktischen Kursen hervorgegangen, die er seit 1918 an der Hochschule für Welthandel in Wien abhält. Das Lehrbuch ist um so wertvoller, als es die reichen Erfahrungen, man könnte vielleicht sogar sagen, die Lebensarbeit eines auf dem betreffenden Gebiete in weiten Kreisen bekannten praktischen Gerichts- und Handelschemikers in vortrefflicher Weise wiedergibt, ohne bei dem Leser tiefe Spezialkenntnisse vorauszusetzen.

Die Einteilung des Stoffes ist so getroffen, daß in dem allgemeinen Abschnitte bei den einzelnen Kapiteln zunächst die Gewinnung beziehungsweise die technologischen Prozesse der Darstellung der wichtigsten Nahrungs- und Genußmittel in allgemeinverständlicher Form besprochen werden, hier auch werden die Zusammensetzung, die biologische Wertigkeit und charakteristischen Eigenschaften der echten und einwandfreien Produkte erläutert, hieran anschließend folgen die Merkmale der Verderbnis, die üblichen Verfälschungen und einfachen Proben und Verfahren zum Nachweise derselben. Das Pilzmerkblatt ist das vom Deutschen Reichsgesundheitsamt herausgegebene.

Auch der vorliegenden Auflage ist eine weite Verbreitung zu wünschen.

Anleitung für das Praktikum in der Gewichtsanalyse von Professor Dr. R. Weinland. 3., vermehrte und verbesserte Auflage, mit 3 Abbildungen. Dresden und Leipzig 1925. Verlag von Theodor Steinkopff. 132 Seiten. Preis kart. 6 Mark.

Die vorliegende dritte Auflage der bestens bewährten Weinlandschen Anleitung zur Gewichtsanalyse ist gegen die vorige Auflage insofern verändert, als Verfasser allen auf dem Gebiete erschienenen Arbeiten Rechnung getragen und auf diese Weise sein Lehrbuch auf moderner Höhe gehalten hat. Ebenso sind auch die eigenen Erfahrungen aus der reichen Praxis des Verfassers dem Buche zugute gekommen, worauf hier besonders hingewiesen werden soll. Neu ist die Bestimmung des Fluors und eine einfache Ermittlung der Zusammensetzung des Wassers und des Chlorwasserstoffs aufgenommen worden.

Anleitungen von der Vortrefflichkeit und Bewährtheit der vorliegenden bedürfen keiner besonderen Empfehlung.

Lassar-Cohn, Die Chemie im täglichen Leben. Gemeinverständliche Vorträge. Elfte, neubearbeitete Auflage von Dr. M. Mechling. Verlag von Leopold Voß, Leipzig 1925. 332 Seiten mit 22 Abbildungen. Preis 6,75 Mk. Berichterstatter: Sido, Berlin-Dahlem.

Ausgehend von dem Bestreben, auch in den weiteren Kreisen der Bevölkerung für die im täglichen Leben sich wiederholenden chemischen Vorgänge und für die in der Natur sich abspielenden Umsetzungen Interesse zu erwecken und für die wichtigsten Errungenschaften der praktisch angewandten Chemie Verständnis wachzurufen, hat der hervorragende Autor im Jahre 1895 mit der ersten Auflage dieses Werkes der später errichteten Volkshochschule für das Gebiet der Chemie den Weg geebnet. Daß die Form des Vortrages in so allgemeinverständlichen Worten auf streng wissenschaftlicher Grundlage große Vorzüge vor den sachlichen Lehrbüchern besitzt, ist bewiesen. Das hier vorliegende Buch wirkt als nicht ermüdende, anregende Lektüre, die unsern Wissensschatz bereichert, und wird von dem ernsten Leserkreis aller Volksschichten als wertvolles Buch immer wieder gern gelesen werden, wie diese Auffassung sich durch die vielen vergriffenen Auflagen bewahrheitet, deren Übersetzung schon in 15 andern Sprachen erfolgt ist.

Durch die Neubearbeitung der nunmehr erschienenen elften Auflage hat das altbewährte Werk, an dessen grundsätzlichem Charakter sich im allgemeinen kaum etwas geändert hat, sehr gewonnen. Denn ohne sich zu weit in die einzelnen Kapitel zu ergehen, werden in den betreffenden Vorträgen die neueren Gebiete wie Vitaminforschung, Erklärung der Hormone, Härtung

von Fetten und Ölen, Reizstoffe für den Pflanzenwuchs, Gewinnung von synthetischem Ammoniak, Verwertungsmethoden des Luftstickstoffs und noch viele andere moderne Fragen in ausgezeichneter Weise besprochen. Um das Werk nicht an Umfang zu vergrößern, mußte manches belanglosere und veraltete Herstellungsverfahren gestrichen werden; dafür aber sind entsprechende neuzeitliche Änderungen an den in Frage kommenden Stellen aufgenommen worden, wodurch das Werk voll und ganz seinen Zweck erfüllt. Auch der Werdegang verschiedener Industriezweige, ihr Zusammenhang und ihre Abhängigkeit voneinander, wurden an sehr prägnanten Beispielen eingehend erklärt. Auch ist der Anlaß zu mancher großen Erfindung, ihre spätere Fortentwicklung sowie das Leben des Entdeckers selbst im wesentlichen beschrieben.

Das Buch ist daher für alle diejenigen bestimmt, die in das Wesen der Chemie eindringen und die die im täglichen Leben sich wiederholenden chemischen Prozesse verstehen wollen. Es erübrigt sich, dem neuen Lassar-Cohn eine Empfehlung mit auf den Weg zu geben, da das Werk viel zu populär ist und für die neue Auflage eine große Nachfrage besteht.

Das Polarisationsmikroskop. Von Prof. Ernst Weinschenk †. Mit 217 Abbildungen. Fünfte und sechste verbesserte Auflage, bearbeitet von Prof. Josef Stiny. Freiburg i. B. 1925, Verlag von Herder & Co., G. m. b. H. 159 Seiten.

Die polarimetrischen Verfahren mit Hilfe entsprechender Mikroskope haben sich in den letzten Dezennien wesentlich erweitert, so daß ein Polarisationsmikroskop zu den unentbehrlichen Hilfsmitteln eines analytischen Laboratoriums gehört. Der Verfasser gibt deshalb zunächst eine allgemeine Beschreibung des Mikroskops wie des Polarisationsmikroskops und der Herrichtung des Polarisationsmikroskops zum Gebrauch, dann über die Beobachtungen im gewöhnlichen Licht und im polarisierten Licht sowie im zusammenläufigen polarisierten Licht, endlich über Zwillingsbildungen und optische Unregelmäßigkeiten. In einem Anhang werden die Nebengeräte besprochen und die Verfahren zusammengestellt. Das Buch ist als eine Einführung in den Gegenstand verfaßt und diesem Zwecke entsprechend mit klarer Übersichtlichkeit bearbeitet, der es seine Beliebtheit verdankt. Leider war es Prof. Weinschenk nicht mehr vergönnt, die vorliegende neue Auflage zu bearbeiten, doch ist diese durchaus im Sinne des Verstorbenen verfaßt. Sie bildet ein vortreffliches Lehrmittel und wird sich als solches gleich ihren Vorgängerinnen bald eines weiten Benutzerkreises erfreuen, zumal die neueren Anwendungsarten des Polarisationsmikroskops darin in Wort und Bild berücksichtigt sind.

Exkursionsflora für Nord- und Mitteldeutschland, von Prof. Dr. Karl Kraepelin. 9. Auflage Leipzig und Berlin 1925. Verlag und Druck von B. G. Teubner. 410 Seiten. 625 Figuren. Preis geb. 5,60 M. Berichterstatter F. Unger, Berlin-Lichterfelde.

Die jetzt erschienene 9. Auflage der Exkursionsflora zeigt gegenüber den früheren Ausgaben nur geringfügige Aenderungen. Besonders sind in größerem Maßstabe die deutschen Namen der Pflanzenarten aufgenommen. Sonst etwas über das Buch und seinen Wert zu sagen, erübrigt sich, da es in den interessierten Kreisen rühmlich genug bekannt ist, wofür auch schon die verhältnismäßig schnelle Auflagenfolge spricht. Es ist zu wünschen, daß das Buch auch weiterhin eine ausgedehnte Verbreitung in Apotheker- und anderen Kreisen finden möge.

Anorganische Präparate. Von Professor Georg Bornemann. Leipzig 1926. Verlag von Leopold Voß. 270 Seiten. Preis geb. 11,40 M.

Es handelt sich hier um eine Reihe bewährter Vorschriften, die sich dem Verfasser als Lehrer an der Staatl. Gewerbe-Akademie in Chemnitz als

zweckmäßig erwiesen haben. In einem Lehrgang für ein präparatives Praktikum werden zunächst die Aufgaben eines solchen entwickelt, worauf Abschnitte über das Wesen der Lösungen (Auflösen, Präzipitieren, Kristallisieren), Fällen, Filtrieren, Auswaschen folgen. Den Hauptteil nehmen natürlich die Darstellungen von anorganischen chemischen Präparaten in Anspruch. Den Schluß bilden Tabellen. Das Buch ist sowohl auf die Bedürfnisse des Lehrers wie des Praktikanten eingestellt. Für eine zweite Auflage wären einige Abbildungen entsprechender Apparaturen erwünscht.

Wetter, Wolken, Wind. Von Henry Hoek. Ein Buch für jedermann. Leipzig 1926. Verlag von F. A. Brockhaus. 253 Seiten.

Verfasser versucht die mit Wolkenbildung, Wind und Wetter zusammenhängenden Vorgänge einem weiten Kreise in durchaus populärer Weise zugänglich zu machen. Er bespricht zu diesem Zwecke zunächst Wetterkunde und Wissenschaft im allgemeinen, dann behandelt er die Heimat des Wetters, das Antlitz des Wetters, des Wetters Zorn, die Voraussage des Wetters, das Wetter im Aberglauben und endlich die Beziehungen des Menschen zum Wetter. Eine größere Anzahl, dem Werke von Hann-Süring, „Lehrbuch der Meteorologie" (Verlag von Chr. Herm. Tauchnitz, Leipzig) entnommener Abbildungen unterstützt den Text in lebendiger Weise.

In dem Kapitel über den Kreislauf des Wassers vermissen wir einen Hinweis auf die Ergebnisse der Welteislehre. Eine neue Auflage wird daran nicht vorübergehen dürfen. Das mit großer Liebe zum Gegenstand in schöngeistiger Sprache verfaßte Buch würde dadurch an wissenschaftlicher Tiefe gewinnen.

Der Staub in der Industrie, seine Bedeutung für die Gesundheit der Arbeiter und die neueren Fortschritte auf dem Gebiet seiner Verhütung und Bekämpfung. Leipzig-Berlin 1925. Verlag Chemie. 60 Seiten.

Es handelt sich in Obigem um Beiheft 2 des Bandes 1 zum Zentralblatt für Gewerbehygiene und Unfallverhütung mit folgenden Arbeiten:

Der Staub in den Fabriken und seine Bedeutung für den Menschen, von Geh. Hofr. Prof. Dr. K. B. Lehmann, Würzburg. Staubeinatmung und Tuberkulose, von Dr. med. H. Engel. Neuere Fortschritte auf dem Gebiete der Staubverhütung und Staubbekämpfung, von Oberreg.- und Gewerberat Wenzel, Berlin.

Die Kenntnis der genannten Arbeiten ist allen Betrieben der chemischen und verwandten Industrien dringend zu empfehlen.

Naturdenkmäler unter den Jagdtieren Deutschlands. Schilderung und Beschreibung von Eberhard von Riesenthal. Breslau 1925. Heger-Verlag Wilh. Gottl. Korn. 349 Seiten.

Wer unter den pharmazeutischen Fachgenossen in Busch und Wald zu Hause ist, wird es dem Verfasser Dank wissen, daß er ihn in seinem schönen Buche aus der toten Alltagssphäre in das pulsierende Leben der ewig wechselreichen Natur versetzt. Nicht in doktrinärer Weise wird dem Leser nahegelegt, zum Schutz der Kreatur beizutragen, der Verfasser gibt vielmehr derartig anschauliche und fesselnde, durch künstlerische Abbildungen unterstützte Darstellungen unserer seltenen Tierwelt, daß dadurch die Liebe zu deren Erhaltung bei jedem Naturfreunde erweckt und gefördert werden muß. Dem Buche ist die weiteste Verbreitung zu wünschen.

Kochbuch für Zuckerkranke und Fettleibige. Von F. von Winckler. Nach der Verfasserin Tode herausgegeben von F. Braxner in München. 10. verbesserte Auflage. München 1925. Verlag von I. F. Bergmann. 261 Seiten.

Unter den Kochbüchern für Zuckerkranke ist das vorliegende eines der verbreitetsten, beliebtesten und bewährtesten. Es enthält nicht weniger als rund 500 Vorschriften und sonstige Ratschläge zur Anfertigung entsprechender Speisen und Getränke. Was hier die Verfasser an Erfahrung niedergelegt haben, kann sowohl Kliniken wie praktischen Ärzten und Familien als ausgezeichnetes Hilfsmittel dienen.

Unsere Bäume und Sträucher. Anleitung zum Bestimmen unserer Bäume und Sträucher nach ihrem Laube nebst Blüten- und Knospen-Tabellen. Von Benjamin Plüß. 8. und 9. verbesserte Auflage, mit 156 Bildern. Freiburg i. Br. 1925. 132 Seiten. Preis 2,80 Mark.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß in den Kreisen unserer Schuljugend nicht nur, sondern auch in denen der erwachsenen Naturliebhaber die Kenntnis unserer Bäume und Sträucher leider recht wenig verbreitet ist. Jeder Leser dieser Zeitschrift weiß, wie selten beispielsweise eine sichere Unterscheidung von Kiefer, Fichte und Tanne beim Publikum ist. Und nun gar erst die Unterscheidung der Laubgewächse. Hier setzt das obige Büchlein in dankenswerter Weise ein. Es kann auf Spaziergängen durch Busch und Wald zu einem sicheren botanischen Wegweiser dienen.

Berichtigung.

Auf Seite 106 des Heftes 1, 1926, ist als Verfasser des Abreißkalenders für Ärzte, „die Heilkunde in der Geschichte und Kunst“, der Name des Verfassers falsch bezeichnet worden. Statt Notnagel muß es heißen Rosenthal.

Wissenschaftlicher Teil.

115. J. Gadamer und W. v. Bruchhausen: Zur Kenntnis des Oxyacanthins.

(Mitteilung aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg.)

Eingegangen am 10. Februar 1926.

Aus der Wurzel von Berberis vulgaris sind außer dem ziemlich weitverbreiteten Berberin noch zwei andere Alkaloide herausgearbeitet worden, das Oxyacanthin, das von Wacker[1]) entdeckt und benannt, eingehender aber erst von O. Hesse[2]) und E. Schmidt und seinen Schülern, unter denen H. Pommerehne[3]) hervorgehoben zu werden verdient, bearbeitet worden ist, und zweitens das Berbamin, entdeckt von O. Hesse und von diesem und ebenfalls von E. Schmidt und seinen Schülern etwas näher untersucht.

Während die Konstitutionsformel des Berberins genau bekannt ist, weiß man trotz der mehrfachen Bearbeitung der Nebenalkaloide über diese doch noch sehr wenig. Vom phytochemischen Standpunkte aus war es aber von größtem Interesse, auch die Konstitution dieser Nebenalkaloide zu ermitteln, um feststellen zu können, ob in ihnen, wie nach den sonstigen Vorgängen zu erwarten war, dieselben Bausteine wie im Berberin zum Aufbau Verwendung gefunden hätten. Man konnte auch hoffen, gewisse Überleitungen zu den Papaveraceen-Alkaloiden, besonders zu denen von Corydalis cava, zu finden. Aus diesem Grunde hat der eine von uns (G.) vor etwa acht Jahren das Studium des Oxyacanthins, das allein zu beschaffen war, begonnen. Äußerer Umstände wegen erfuhr die Bearbeitung, die schon recht bemerkenswerte Resultate geliefert hatte, eine längere Unterbrechung und wurde erst vor drei Jahren von uns wiederaufgenommen. Vor länger als einem Jahre benutzte der eine von uns (v. B.) die Ergebnisse für die Promotion. Von einer Veröffentlichung wurde noch abgesehen, da wir uns auf diesem etwas abseits liegenden Gebiete nicht bedroht fühlten und neue Ergebnisse abwarten wollten, die eine weitere Klärung der nicht ganz einfachen Verhältnisse ermöglichen sollten.

Unsere Voraussetzung, wir würden ungestört bleiben, hat sich nicht als richtig erwiesen. Vor kurzem hat Ernst Späth[4]) eine Studie über das Oxyacanthin veröffentlicht, in der er im wesent-

[1]) C. 1861, S. 332.
[2]) Ber. 19, 1172 (1886).
[3]) Archiv d. Pharm. 233, 127 (1895); daselbst auch weitere Literaturangaben.
[4]) Ber. 58, 2280 (1925).

lichen zu denselben Schlüssen gelangt, zu denen wir uns in der genannten Dissertation bekannt haben. Da wir zum Teil auf andere Weise vorgegangen sind als Ernst Späth, dürfen wir die Veröffentlichung unserer Ergebnisse nicht länger hinausschieben, zumal sie über die von E. Späth hinausgehen.

Nachdem Pommerehne die ursprüngliche von Hesse aufgestellte Formel $C_{19}H_{21}O_3N$, die Hesse aber später in $C_{18}H_{19}O_3N$ umgewandelt hatte, auf Grund seiner Elementaranalysen wieder angenommen hatte, befaßte er sich mit der Ermittlung der Funktionen des Sauerstoffs und des Stickstoffs.

Die Methoxylbestimmungen Pommerehnes führten bei Salzen und freier Base stets zu 1.5 OCH_3. Da diese Bestimmungen recht genau auszufallen pflegen, lag der Gedanke nahe, die Molekularformel $C_{19}H_{21}O_3N$ zu $C_{38}H_{42}O_6N_2$ zu verdoppeln, die dann $3 OCH_3$ in Übereinstimmung mit dem Experiment enthalten würde. Pommerehne (l. c. S. 152) hat diesen Gedanken jedoch abgelehnt, da das sonstige Verhalten des Oxyacanthins zu dieser Verdoppelung keine Veranlassung gebe. In der Tat verhält sich Oxyacanthin bei der Salzbildung und bei der Methylierung wie eine einsäurige Base von der Formel $C_{19}H_{21}O_3N$. Namentlich bei der Methylierung wäre zu erwarten gewesen, daß bei Annahme der verdoppelten Formel die Methylierung der beiden im übrigen tertiären Stickstoffatome mit verschiedener Geschwindigkeit vor sich gehen und daß also auch einmal ein Monojodmethylat von der Formel $C_{38}H_{42}O_6N_2 . CH_3J$ zu fassen sein würde. Und doch ist die Formel zu verdoppeln, wie wir auf ebullio- und kryoskopischem Wege festgestellt und jetzt auch E. Späth nach der Rastschen Camphermethode, die uns übrigens versagte, gefunden hat. Von besonderem Interesse und beweisend für die verdoppelte Formel ist auch, daß Oxyacanthin in alkoholischer Lösung auf die verdoppelte Formel mit nur einem Äquivalent Säure behandelt beim Eindampfen ein in Wasser klar lösliches Salz gibt. Diese Lösung gibt auch beim Schütteln mit Äther an diesen kein Oxyacanthin ab. Oxyacanthin vermag also auch ein basisches Salz zu liefern, das mit Jodmethyl ein quartär-tertiäres Salz bildet. Diese Beobachtung ist deswegen von besonderer Wichtigkeit, weil sie zu beweisen scheint, daß die basenbildenden Eigenschaften der beiden Stickstoffatome in der Größenordnung merklich verschieden sein müssen. Wären sie darin auch nur annähernd gleich, so hätte beim Ausschütteln mit Äther mindestens ein Teil des Oxyacanthins (bis zur Hälfte) von diesem aufgenommen werden müssen: $2 C_{38}H_{42}O_6N_2 . HCl \rightleftarrows C_{38}H_{42}O_6N_2 . 2 HCl + C_{38}H_{42}O_6N_2$. Man sollte daraus schließen, daß die beiden Stickstoffatome verschieden sein müssen.

E. Späth hält nach Verdoppelung der Formel eine Umänderung in $C_{37}H_{40}O_6N_2$ für richtig. Nach unseren Analysen hatten wir zu einer Abänderung der Formel $C_{38}H_{42}O_6N_2$ keinen Anlaß, da Titration zum Molekulargewicht 620 führte, während die Formel 622 verlangt. Wir geben aber gern zu, daß die Spähtsche Formel sehr wohl die

richtige sein kann. Vorläufig wollen wir mit $C_{38}H_{42}O_6N_2$ weiterarbeiten.

Den Nachweis von Hydroxylgruppen versuchte Pommerehne zunächst durch Erhitzen von Oxyacanthinchlorhydrat mit Acetylchlorid und von freiem Oxyacanthin mit Essigsäureanhydrid. Er erhielt hierbei nichtkristallisierende Körper von kaum mehr basischen Eigenschaften. Pommerehne dachte an eine Wasserabspaltung. Der Nachweis, daß Oxyacanthin hydroxylhaltig, wurde von ihm aber als erbracht angesehen, als es ihm gelang, durch Erhitzen von Oxyacanthinchlorhydrat mit Benzoylchlorid auf dem Wasserbade zu einem benzoylhaltigen Körper zu gelangen, dessen Platin- und Goldsalz einen auf eine Monobenzoyl-Verbindung gut passenden Platin- bzw. Goldgehalt aufwies. Er hielt damit die Existenz einer (OH)-Gruppe in der halbierten Formel für erwiesen. Ob er dabei eine alkoholische oder phenolische Hydroxylgruppe im Auge hatte, ist aus seinen Darlegungen nicht mit Sicherheit zu entnehmen. Nach der reduzierenden Wirkung des Oxyacanthins auf Jodsäure, Wismutnitrat und Ferricyankalium (l. c. S. 148) ist an ein phenolisches Hydroxyl zu denken. Das charakteristische Vermögen der Phenolbasen, sich in Natronlauge zu lösen, findet nirgends Erwähnung. Nur O. Hesse (l. c.) spricht von der Löslichkeit des Oxyacanthins in Alkalihydroxyd, die allerdings nur zu erzielen ist, wenn man zu der alkoholischen Lösung des Oxyacanthins Natronlauge hinzufügt. Beim Verdünnen mit Wasser fällt dann die Base nicht mehr aus. Hesse nannte diese alkalilösliche Form β-Oxyacanthin, hielt sie aber später nicht für ein Isomeres, sondern für das Alkalisalz des eine Lactongruppe enthaltenden und durch Alkalilauge verseiften Lactons. Er stellte damit das Oxyacanthin in Parallele zu dem Narcotin und Hydrastin. Dieser Gedanke lag nahe, da Berberin mit Hydrastin in Hydrastis canadensis vorkommt; warum sollte dann nicht in der berberinreichen Berberis vulgaris ein dem Hydrastin ähnlich gebautes Alkaloid enthalten sein? Diese Annahme war so verführerisch, daß wir lange an die Existenz der Lactongruppe geglaubt haben. Mit einer solchen ließ sich nur nicht in Einklang bringen, daß der durch Methylierung der Alkaliverbindung des β-Oxyacanthins entstehende Monomethyläther keine freie Carboxylgruppe enthielt. Wir dachten daher dann daran, daß in der verdoppelten Formel ein Sauerstoffatom in Gestalt eines tertiär-alkoholischen Hydroxyls vorliegen möchte, von dem ja bekannt ist, daß es relativ elektronegativ ist. Phenolisches Hydroxyl haben wir nicht in Erwägung gezogen, weil weder einer der früheren Forscher noch wir selbst beobachtet haben, daß Oxyacanthinsalze auf Zusatz von Alkalilauge einen Niederschlag geben, der sich im Überschuß von Alkalilauge wieder löst. Allerdings dürften wir selbst kaum diese Prüfung ausgeführt haben, da wir bei der Darstellung der freien Basen entweder mit Ammoniak oder mit Vorliebe mit Natriumbicarbonat zu fällen pflegen aus der Erfahrung heraus, daß dabei die Basen in erheblich reinerem Zustande gewonnen werden.

E. Späth[5]) hat aber nunmehr gezeigt, daß Oxyacanthin doch eine Phenolbase ist, die sich in überschüssigem Alkali auflöst, wenn man den Überschuß nicht zu groß wählt; denn ein zu großer Überschuß salzt das Oxyacanthinnatrium aus. Wir haben bei einer Nachprüfung seine Beobachtungen voll bestätigt gefunden, glaubten zunächst aber immer noch an die Möglichkeit eines tertiär-alkoholischen Hydroxyls, bis wir an Parallelversuchen mit Bulbocapnin zu so völlig gleich verlaufenden Reaktionen kamen, daß wir unseren Irrtum einsehen mußten. Eigenartig bleibt nur die leichte Aussalzbarkeit des Oxyacanthinnatriums durch Natronlauge, die bei Bulbocapninnatrium usw. erst auf einen vielfach größeren Hydroxydzusatz hin und viel unvollkommener einsetzt. Das hohe Molekelgewicht dürfte die Ursache für die leichte Aussalzbarkeit sein.

Wir sind jetzt davon überzeugt, daß Oxyacanthin von seinen sechs Sauerstoffatomen drei als Methoxyl und eins als phenolisches Hydroxyl enthält.

Wir haben versucht, auch die Funktion der beiden noch fehlenden Sauerstoffatome zu ermitteln. Wie jetzt auch Späth, haben wir die Prüfung auf Dioxymethylen ausgeführt und diese Gruppe nicht nachweisen können, womit jedoch nicht unzweifelhaft dargetan ist, daß sie wirklich fehlt. Es gibt Fälle, in denen die Kondensation des beim Erhitzen mit Schwefelsäure abgespaltenen Formaldehyds ausschließlich mit dem Alkaloid selbst stattfindet und nicht mit dem als Reagens zugesetzten Phloroglucin, so z. B. bei Sanguinarin und Chelerythrin[6]), in denen der Nachweis von zwei bzw. einer Dioxymethylengruppe erst auf indirektem Wege erbracht werden konnte, als es nämlich gelang, das Chelidonin im Sanguinarin und das Homochelidonin in Chelerythrin umzuwandeln. Im Chelidonin waren aber leicht zwei und ebenso im Homochelidonin eine derartige Gruppe bestimmbar. Auch alle Reagenzien auf Keton-Sauerstoff versagten, womit jedoch wiederum nicht gesagt ist, daß es sich nicht doch um Carbonylgruppen handeln kann, denn wir wissen, daß die ganze Protopingruppe nicht auf Carbonylreagenzien anspricht, obwohl in ihr die Existenz eines Carbonyls anderweitig sichergestellt ist. E. Späth denkt an ätherartig gebundene Sauerstoffatome. Die Zukunft wird darüber die Entscheidung zu bringen haben; vorläufig ist die Funktion von zwei Sauerstoffatomen noch nicht geklärt.

Die Funktionen der beiden Stickstoffatome.

Bezüglich des Stickstoffs hat Pommerehne lediglich nachgewiesen, daß er tertiär gebunden ist, ohne irgendwelche Angaben über die Bindungsart machen zu können. Wir haben ermittelt, daß beide Stickstoffatome als Methylimidgruppen vorliegen, also wohl monocyclisch gebunden sind. Einen Fingerzeig, welcherart diese cyclische Bindung sein könnte, gaben schon die von Pomme-

---

5) Ber. 58, 2280 (1925).

6) Archiv d. Pharm. 258, 161 u. 165 (1920).

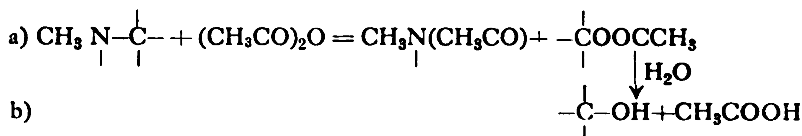
rehne zum Zwecke des Nachweises einer Hydroxylgruppe unternommenen Acylierungsversuche (l. c. S. 148ff.). Beim Kochen der freien Base mit Acetylchlorid und mit Essigsäureanhydrid bei Gegenwart von Natriumacetat erhielt er nicht mehr basische Körper. Zweifellos also hatte unter Aufsprengung des heterocyclischen Ringes eine Acylierung am Stickstoff stattgefunden. Die Leichtigkeit, mit der diese Aufsprengung des stickstoffhaltigen Ringes vor sich geht, ist wohl charakteristisch für gewisse Derivate des Tetrahydroisochinolins, wie die Alkaloide der Aporphinreihe und das Chelidonin. Als Pommerehne getrocknetes salzsaures Oxyacanthin mit Benzoylchlorid 2 Std. am Rückflußkühler erhitzte, gelang es ihm, aus der Reaktionsmasse ein Chloroplatinat und -aurat darzustellen, dessen Zusammensetzung auf ein Monobenzoylderivat hinwies. Es müßte also schon in der Formel $C_{19}H_{21}O_3N$ eine Hydroxylgruppe enthalten sein, was mit den von E. Späth und uns neuerdings gemachten Beobachtungen nicht in Einklang steht. Man könnte daran denken, daß bei seinem Versuche außer dem einen phenolischen Hydroxyl der neuen (verdoppelten) Formel unter Aufsprengung eines heterocyclischen Ringes auch Benzoylierung an einem der beiden Stickstoffatome eingetreten sei; dann hätte aber diese Dibenzoylverbindung nur noch eine einsäurige Base sein und sich demgemäß zu Körpern etwa von der Formel $C_{38}H_{40}O_6N_2(C_6H_5CO)_2.HAuCl_4$ bzw. $[C_{38}H_{40}O_6N_2(C_6H_5CO)_2]_2H_2PtCl_6$ verbinden dürfen. Pommerehnes für Gold bzw. Platin gefundenen Werte lassen diese Annahme jedoch nicht zu. Seine Befunde sind mit unseren heutigen Kenntnissen über das Oxyacanthin nicht in Einklang zu bringen.

Wir haben gefunden, daß für die verdoppelte Formel ein Monobenzoylprodukt nur entsteht, wenn man das Oxyacanthinchlorhydrat längere Zeit bei Zimmertemperatur mit Benzoylchlorid stehen läßt. Diese Base ist dann noch zweisäurig und dreht, wie Oxyacanthin selbst, stark rechts. Aber schon wenn man die Benzoylierung nach Schotten-Baumann, also in alkalischem Medium, ausgeführt, erhält man eine Dibenzoylverbindung, die aber nur noch eine einsäurige Base ist und eine Molekel Wasser mehr enthält, als zu erwarten ist: $C_{38}H_{40}O_6N_2.(C_6H_5CO)_2.H_2O$. Es muß also hierbei bereits Aufspaltung eines der beiden heterocyclischen Ringe eingetreten sein unter gleichzeitiger Aufnahme von Wasser. Die Base drehte nur noch schwach rechts.

Als wir auf Oxyacanthin Essigsäureanhydrid und Natriumacetat bei Zimmertemperatur einwirken ließen, erhielten wir ein basisches Produkt, dessen Analysen unentschieden ließen, ob ein Monoacetyl-, ein Diacetyl- oder endlich ein um die Elemente des Wassers reicheres Diacetylderivat vorlag. Vermutlich lag ein Gemisch des ersteren mit dem letzteren vor. Die Base dreht schwach links.

Bei Acetylierung in Siedehitze unter sonst gleichen Bedingungen wurde ein nicht mehr basischer Körper erhalten, der stärker links drehte und dessen Analysen auf ein Tetraacetylderivat, das unter Aufnahme von zwei Molekeln Wasser entstanden war, hinwies. Zusammenfassend können wir also drei Phasen unterscheiden:

1. Acylierung der Hydroxylgruppe.
2. Aufsprengung eines heterocyclischen Ringes unter Acylierung am Stickstoff.



3. Aufsprengung auch des zweiten heterocyclischen Ringes nach vorstehender Gleichung a; die Verseifung nach Gleichung b tritt jedoch nicht ein.

Derartig leichte Aufspaltung eines stickstoffhaltigen Ringes ist bisher nur an Tetrahydroisochinolinabkömmlingen und dem diesen wohl nahestehenden Chelidonin beobachtet worden.

Als ziemlich zuverlässiges Reagens auf Tetrahydroisochinoline haben J. Gadamer und Frida Knoch den Chlorkohlensäureester erkannt. Auch im vorliegenden Falle bewährte sich die Reaktion. Beide heterocyclischen Ringe wurden mit Leichtigkeit aufgesprengt, wobei der basische Charakter verlorenging. Die neue Verbindung besaß keine Kristallisationsfähigkeit. Das beim Schütteln des Oxyacanthins in Chloroformlösung mit Natronlauge und Chlorkohlensäureester entstehende Produkt lenkte, im nicht isolierten Zustande in der Chloroformlösung geprüft, die Ebene des polarisierten Lichtes nach links ab. Nach seiner Isolierung schien es inaktiv geworden zu sein oder doch nur ein schwaches Drehungsvermögen zu besitzen.

Der Hofmannsche Abbau.

Durch Einwirkung von Jodmethyl entstand ein Dijodmethylat, das nach dem Verkochen mit Natronlauge, wobei die Phenolhydroxylgruppe etwas störend wirkte, zwei verschiedene Methinbasen A und B. Die Methinbase A vom Fp. 212° war gut kristallisierbar und rechtsdrehend; die Methinbase B wurde nur firnisartig erhalten und war linksdrehend. Nur Methinbase A wurde weiter untersucht. Die Analysenwerte stimmen am besten für die Formel $C_{40}H_{48}O_7N_2$, weniger gut auf $C_{40}H_{50}O_8N_2$. Es müßte also auch bei dem Hofmannschen Abbau ein Eintritt von H_2O (ein oder zwei Molekeln) angenommen werden. Selbst unter Annahme der Spaethschen Formel $C_{37}H_{40}O_6N_2$ für Oxyacanthin würde der Kohlenstoffwert fast um 2% zu niedrig liegen. Daß tatsächlich neue Hydroxylgruppen in die Verbindung eingetreten waren, bewies der Acetylierungsversuch, der es nur unentschieden ließ, ob 1 oder 2 OH hinzugekommen waren.

Die weitere Methylierung der Methinbase A und darauffolgende Verkochung mit Natronlauge führten zu Trimethylamin und einem stickstofffreien Körper, dessen Analysen befriedigend mit der Formel $C_{36}H_{34}O_7$ in Einklang zu bringen waren. Nur die Molekularbestimmungen nach Rast fielen erheblich zu niedrig aus (im Durchschnitt etwa 360 gegen 578.3 der Theorie), so daß wir schon an die

Möglichkeit gedacht haben, daß bei dem Hofmannschen Abbau bis zum stickstofffreien Körper ein Zerfall in zwei Spaltstücke eintritt, von denen eins die Formel $C_{21}H_{22}O_4$ besitzen könnte. Mit dieser Formel würden die gefundenen Molekulargrößen in guter Übereinstimmung stehen; ebenso die Befunde an Methoxyl, die für die Formel $C_{36}H_{34}O_7$ etwas zu hoch ausgefallen sind. Der stickstofffreie Körper ist stark rechtsdrehend.

Darauf haben wir den stickstofffreien Körper mit $KMnO_4$ oxydiert. Die Oxydation verlief sehr langsam und das Endprodukt besaß unerfreuliche Eigenschaften. Vermutlich hätten wir bessere Resultate erzielt, wenn wir das Phenolhydroxyl vor der Oxydation geschützt hätten. Dieser Schutz ist unterblieben, weil wir bei Ausführung unserer Arbeiten mit einem Phenolhydroxyl noch nicht gerechnet haben.

Endlich haben wir Oxyacanthin der Oxydation mit Mercuriacetat unterworfen. Unter Gelbfärbung trat Abscheidung von Mercuroacetat ein. Erst nach acht Monaten war die Oxydation beendet. Während der Reaktion ging die ursprüngliche Rechtsdrehung des Oxyacanthins allmählich zurück und durch Null in starke Linksdrehung über. Die Mercuroacetatausscheidung entsprach acht Äquivalenten. Das Oxydationsprodukt enthielt Quecksilber in organischer Bindung, wodurch die Aufarbeitung erschwert wurde. Es hat sich deswegen auch die Art der Oxydation noch nicht mit Sicherheit entscheiden lassen. Sicher ist nur, daß nicht nur eine Aboxydation von Wasserstoffatomen am Tetrahydroisochinolinring stattgefunden hat, sondern daß auch Sauerstoff eingetreten ist; denn bei der darauffolgenden Reduktion entstand weder Oxyacanthin noch ein Stereomeres. Wahrscheinlich sind vier Wasserstoff aus- und zwei Sauerstoff eingetreten, letztere allem Anschein nach je an einem stickstoffbenachbarten Kohlenstoffatome, da kaum noch basische Eigenschaften vorhanden sind. Spätere Versuche werden darüber Klarheit zu bringen haben.

Vorerst läßt sich über das Oxyacanthin sagen, daß es

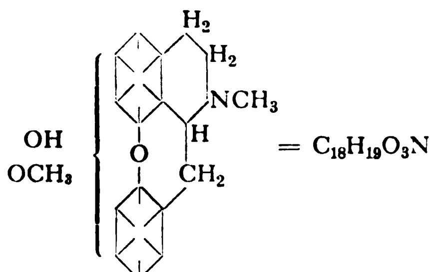
1. der Größenordnung nach eine doppelt so große Formel, wie bisher angenommen wurde, besitzt. Ob $C_{38}H_{42}O_6N$ oder, wie E. Späth annimmt, $C_{37}H_{40}O_7N$ das Richtige trifft, wird erst die Zukunft zu entscheiden vermögen.

2. Oxyacanthin enthält 3 Methoxyl und 1 Phenolhydroxyl. Die Natur der beiden übrigbleibenden Sauerstoffatome ist nicht mit Sicherheit aufgeklärt. Die meiste Wahrscheinlichkeit besitzt die Ätherbindung, aus Gründen, die weiter unten erörtert werden sollen.

3. Oxyacanthin ist eine doppelt tertiäre Base. Die basischen Eigenschaften der beiden Stickstoffatome sind nicht ganz gleich, obwohl sie anscheinend in gleichartiger Bindung vorliegen. Beide sind als Methylimide monocyclisch gebunden. Das Ringsystem ist bei beiden ein Tetrahydroisochinolinring.

4. Die leichte Aufspaltbarkeit der beiden Ringe unter dem Einfluß von Säureanhydriden und Chlorkohlensäureester erinnert an die Aporphinabkömmlinge. Zum Unterschiede von diesen aber ist die

Aufspaltung je eines Ringes mit der Aufnahme von je einer Molekel Wasser verknüpft. Es entstehen Acylderivate von Alkoholbasen. Damit tritt das Oxyacanthin in Parallele zum Isochondodendrin, dem F. Faltis und F. Neumann[7]) die Formel



zuerteilen. Dieser Parallelismus ist nicht nur chemischer Art, sondern höchstwahrscheinlich auch phylogenetischer. Isochondodendrin findet sich in der Menispermacee Chondodendron platyphyllum. Die Menispermaceen sind den Berberidaceen nahe verwandt. In Menispermum canadense[8]) ist neben anderen Alkaloiden auch Berberin (?) und Oxyacanthin festgestellt worden. Man darf daher sehr wohl an einen unmittelbaren Zusammenhang des Oxyacanthins mit dem Isochondodendrin denken. 1 Molekel Isochondodendrin + 1 Molekel seines Methyläthers, vermindert um 2 Wasserstoffatome, führt zu $C_{37}H_{38}O_6N_2$, das sich von der E. Späthschen Formel des Oxyacanthins nur durch einen Mindergehalt von 2 H unterscheidet. Nimmt man an, daß die Verkuppelung der beiden Bausteine nicht unmittelbar, sondern unter Mitwirkung von Formaldehyd stattgefunden hat, so kommt man zu $(C_{18}H_{18}O_3N)$—CH_2—$(C_{19}H_{20}O_3N)$ = $C_{38}H_{40}O_6N_2$, der von uns bisher berücksichtigten Formel, vermindert um zwei Wasserstoffatome. Beide Formeln würden dem bisher bekanntgewordenen chemischen Verhalten genügen. Sind diese Überlegungen zutreffend, so ist damit die Funktion der beiden bisher noch unbestimmten Sauerstoffatome festgelegt. Sie sind ätherartig gebunden. Endgültige Ergebnisse dürfen erst erwartet werden, wenn mit größeren Mengen Ausgangsmaterial an die Lösung der Aufgabe herangetreten werden kann. Die Firma E. Merck-Darmstadt hat mir schon vor längerer Zeit die Zuweisung von Mutterlaugen aus der Darstellung von Berberin aus Berberis vulgaris zugesagt. Ihre Verarbeitung würde nicht nur die Möglichkeit zur Konstitutionserforschung des Oxyacanthins bieten, sondern auch zu der des Berbamins, das mit seiner Formel $C_{18}H_{19}O_3N$ ein Isomeres des Isochondodendrins sein könnte, oder ein Dimeres, vermindert um zwei Wasserstoffatome, wenn, wie beim Oxyacanthin, mit einer Verdoppelung der Formel gerechnet werden müßte.

---

[7]) Monatsh. f. Ch. **42**, 311 (1922).

[8]) Barben, Amer. Journ. of Pharm. **56**, 401 (1885); Gordin, Archiv d. Pharm. **239**, 638 (1901). Vgl. auch die berberinähnlichen Alkaloide der Jatrorrhiza palmata.

Da, wie Faltis (l. c.) gezeigt hat, der Isochondodendrinmethyläther nahe Beziehungen zum Laudanosin erkennen läßt, wäre damit eine neue Verbindungslinie zu den Papaveraceen-Alkaloiden gefunden.

Versuchsteil.

Die Reingewinnung des Oxyacanthins bereitete keine Schwierigkeiten. Wurde die wässerige Lösung nach dem Alakalisieren mit Ammoniak (pyridinfrei) oder Natriumbicarbonat mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet, so wurden beim Abdestillieren des Äthers unmittelbar weiße, warzenförmige Kristalle vom Fp. 208—209° (unk.) erhalten. Allerdings muß man „vor Licht geschützt" arbeiten, weil sonst gelbrötliche Färbungen infolge Oxydation auftreten. $[\alpha]_{D}^{20} = +279°$ (0.2 g zu 20 ccm mit Chloroform gelöst; $\alpha = +5.58°$, $l = 2$).

0.0839 g Sbst.: 0.2245 g CO_2, 0.0521 g H_2O. — 5.363 mg Sbst.: 14.381 mg CO_2, 3.728 mg H_2O.

$C_{38}H_{42}O_6N_2$.	Ber.:	C 73.27,		H 6.80.
	Gef.:	C 73.2,	73.2,	H 6.9, 6.8.
$C_{37}H_{40}O_6N_2$ (Späth).	Ber.:	C 72.99,		H 6.63.

Unter Verwendung von Methylrot als Indicator ließ sich Oxyacanthin scharf titrieren. 0.7279 g neutralisierten 23.5 ccm $n/_{10}$ Salzsäure, woraus sich das Äquivalentgewicht zu 309.8 berechnet. Die ermittelte Molekelgröße beträgt daher 309.8 oder 619.6. Für $C_{38}H_{42}O_6N_2$ beträgt die Theorie 622.4 und für Späths $C_{37}H_{40}O_6N_2$ 608.3. Die von E. Späth analysierten Salze mit Chlor- bzw. Bromwasserstoff lieferten allerdings besser auf seine Formel stimmende Werte.

Molekelgewichtsbestimmungen. Das Rastsche Verfahren versagte, da wir keine klare Lösung des Oxyacanthins in Campher erzielten. Vielleicht haben wir nicht genügend hoch erhitzt. Kryoskopische und ebullioskopische Methoden nach Beckmann führten zum Doppelten der bisher angenommenen Formel:

a) Kryoskopisch: 0.1694 g gaben in 10 g Eisessig 0.098° Depression. — 0.0861 g gaben in 10 g Eisessig 0.055° Depression. — 0.1371 g gaben in 10 g Eisessig 0.085° Depression.

Mol.-Gew. Gef.: 675, 610, 629 Ber.: 622.4.

b) Ebullioskopisch: 0.4187 g gaben in 14.18 g Benzol 0.130° Siedepunktserhöhung. — 0.3708 g gaben in 9.62 g Benzol 0.160° Siedepunktserhöhung. 0.6233 g gaben in 15.57 g Benzol 0.165° Siedepunktserhöhung.

Mol.-Gew. Gef.: 584, 619, 624. Ber.: 622.4.

E. Späth fand nach Rast: 643 und 594.

Eine Bestätigung fand die verdoppelte Formel durch folgenden Versuch:

Basisches Oxyacanthinchlorhydrat.

$C_{38}H_{42}O_6N_2 . HCl$.

1.1052 g reines Oxyacanthin wurden nach dem Lösen in 50 ccm Weingeist mit einem Äquivalent Salzsäure (17.75 ccm $n/_{10}$ HCl) versetzt und durch Erwärmen von Alkohol befreit. Eine Abscheidung trat

nicht ein; beim Ausschütteln mit Chloroform ging in dieses nichts über. Es kann also freie Base nicht mehr vorhanden gewesen sein. Sämtliches Oxyacanthin muß in Form eines basischen Salzes vorliegen. Seine Gewinnung im kristallisierten Zustande ist nicht gelungen; es blieb amorph.

12.538 mg Sbst.: 2.713 mg AgCl.

$C_{38}H_{42}O_6N_2 . HCl$. Ber.: Cl 5.38.
$C_{38}H_{42}O_6N_2 . 2HCl$. Ber.: Cl 10.2.
Gef.: Cl 5.3.

Das trockene basische Chlorhydrat wurde in wenig Alkohol gelöst und mit Jodmethyl einige Zeit erwärmt. Nach Entfernung des überschüssigen Jodmethyls und des Alkohols gab das in Wasser gelöste Reaktionsprodukt mit Ammoniak keine Fällung mehr. Da nur ein Jodmethyl angelagert sein konnte, mußte das Reaktionsprodukt ein quartär-tertiäres Salz sein.

I. Funktionen der Sauerstoffatome.

Nachdem so die verdoppelte Formel auf verschiedenen Wegen ermittelt worden war, wurden noch einmal Methoxylbestimmungen ausgeführt, die nunmehr sehr gut auf $3OCH_3$ stimmten.

0.2191 g Sbst.: 0.2477 AgJ. — 0.2190 g Sbst.: 0.2510 g AgJ. — 0.2655 g Sbst.: 0.3046 g AgJ.

$C_{35}H_{33}O_6N_2(OCH_3)_3$. Ber.: OCH_3 14.95.
Gef.: OCH_3 14.9, 15.1, 15.1.

Methylenoxydgruppen ließen sich nicht nachweisen; ebensowenig Carbonylgruppen. Es blieben daher noch die Funktionen von drei Sauerstoffatomen zu ermitteln.

Nachweis einer Hydroxylgruppe.

1. Durch Acylierung.

Die Ergebnisse Pommerehnes ließen voraussehen, daß eine O-Acylierung nur dann zu erwarten sein würde, wenn unter besonderen Vorsichtsmaßregeln gearbeitet werden würde. In der Tat haben wir die Acylierung einer damit bewiesenen Hydroxylgruppe nur erreicht, wenn wir trockenes Oxyacanthinchlorhydrat mit Benzoylchlorid bei Zimmertemperatur etwa 14 Tage aufeinander einwirken ließen. Bei Anwendung anderer, sonst üblicher Methoden wurden die heterocyclischen Ringe mehr oder weniger in Mitleidenschaft gezogen.

1 g Oxyacanthinchlorhydrat wurde mit 10 g Benzoylchlorid 14 Tage stehen gelassen. Das mit Wasser versetzte Reaktionsprodukt wurde mit Äther ausgeschüttelt, der überschüssiges Benzoylchlorid und Äther entfernte. Die wässerige Lösung gab mit Sodalösung einen Niederschlag, der mit Äther aufgenommen wurde und 1.1 g betrug. Die entstandene Benzoylverbindung war nicht kristallisierbar, der Schmelzpunkt der amorphen Substanz daher nicht scharf. Bei 130° Sinterung, zwischen 135 und 140° wird die Substanz schaumig unter Annahme einer dunklen Färbung.

Optisches Verhalten: 0.2 g zu 20 ccm mit Alkohol gelöst zeigten α_D im 2-dm-Rohr = + 1.81° $[\alpha]_D$ = + 90.5°. Das spez. Drehungs-

vermögen zeigt also eine starke Abnahme gegenüber dem Oxyacanthin, entspricht aber diesem in der Ablenkungsrichtung.

6.842 mg Sbst.: 18.608 mg CO_2, 3.926 mg H_2O. — 7.085 mg Sbst.: 0.204 ccm N_2 (18°, 747 mm).

$C_{38}H_{41}O_6N_2(C_6H_5CO)$. Ber.: C 74.34, H 6.38, N 3.85.
Gef.: C 74.2. H 6.4, N 3.9.

Es liegt also eine Monobenzoylverbindung vor.

Es wurden noch analysiert das Chlorhydrat, das in glänzenden Nadeln kristallisiert, und das Chloroaurat.

0.1532 g Sbst.: 0.05673 g AgCl.

$C_{38}H_{41}O_6N_2(C_6H_5CO) . 2HCl$. Ber.: Cl 8.88.
Gef.: Cl 9.16.

5.840 mg Sbst.: 1.623 mg Au. — 4.720 mg Sbst.: 1.310 mg Au.

$C_{38}H_{41}O_6N_2(C_6H_5CO) . 2HAuCl_4$. Ber.: Au 28.0.
Gef.: Au 27.8, 27.8.

Über die Ergebnisse der Acylierung durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid oder nach Schotten-Baumann s. Nachweis der Funktionen des Stickstoffs.

Methylierung der Hydroxylgruppe mit Diazomethan.

1.5 g Oxyacanthin wurden nach Lösen in 50 g Äther mit 2.5 ccm Nitrosomethylurethan und 5 ccm 25%iger alkoholischer Kalilauge auf dem Wasserbade am Rückflußkühler schwach erwärmt. Nach 1 Std. wurden Äther und überschüssiges Diazomethan abdestilliert. Der mit Wasser verdünnte Rückstand wurde mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Letzteres hinterließ beim Verdunsten etwa 1.5 g eines harzigen Rückstandes, der zum Teil in das Bromhydrat, zum Teil in das Chlorhydrat verwandelt wurde. Beide Salze kristallisierten gut, namentlich nach dem Umlösen aus Methanol. Fp. beider Salze über 275°.

5.784 mg Sbst.: 6.870 mg AgJ.

$C_{39}H_{44}O_6N_2 . 2HBr$. Ber.: $4OCH_3$ 15.58.
Gef.: OCH_3 15.7.

5.040 mg Sbst.: 6.463 mg AgJ. — 4.140 mg Sbst.: 5.368 mg AgJ. — 4.281 mg Sbst.: 5.541 mg AgJ.

$C_{39}H_{44}O_6N_2 . 2HCl$. Ber.: $4OCH_3$ 17.38.
Gef.: OCH_3 17.0, 17.2, 17.1.

Es war also eine Hydroxylgruppe methyliert worden; die leichte Methylierbarkeit sprach für ein Phenolhydroxyl. Die Existenz einer Lactongruppe war damit wohl ausgeschlossen, da die methylierte Base nicht mehr mit Alkalien in Lösung gebracht werden konnte.

II. Versuche zur Ermittelung der Funktionen des Stickstoffs.

Methylimidgruppen.

Die im Anschluß an die Methoxylbestimmungen im Oxyacanthin ausgeführten Methylimidbestimmungen führten zum Nachweis von zwei NCH_3-Gruppen.

0.2192 g Sbst.: 0.1331 g AgJ. — 0.2655 g Sbst.: 0.1651 g AgJ.

$C_{38}H_{42}O_6N_2$. Ber.: $2NCH_3$ 9.3.
Gef.: NCH_3 7.6, 7.7.

Benzoylierung nach Schotten-Baumann.

1.0 g Oxyacanthin wurde in 20 g Alkohol gelöst, mit 50 ccm Kalilauge von 15% versetzt und durch Erwärmen völlig vom Alkohol befreit. Nach dem Verdünnen mit Wasser auf 200 ccm wurde mit 12 g Benzoylchlorid bis zum Verschwinden des Geruches nach Benzoylchlorid geschüttelt. Dabei schieden sich harzige Massen aus, die sich beim Schütteln mit Äther nicht auflösten, da sie aus salzsaurem Salze bestanden. Aus der wässerigen Lösung des Harzes wurde durch Natriumcarbonat die freie Base abgeschieden, die nunmehr leicht in Äther überging. Beim Verdunsten der Lösung hinterblieben 1.1 g freie Base, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Die amorphe Substanz besaß daher auch keinen scharfen Schmelzpunkt. Bei 120—130° trat starke Sinterung auf und Dunkelfärbung unter Aufschäumen.

$$[\alpha]_D = +20.6^\circ \ (c = 4).$$

0.1154 g Sbst.: 0.3057 g CO_2, 0.0685 g H_2O. — 0.1175 g Sbst.: 0.3104 g CO_2, 0.0678 g H_2O.

$C_{38}H_{40}O_6N_2 . (C_6H_5CO)_2 . H_2O$. Ber.: C 72.02, H 6.43.
Gef.: C 72.2, 72.1, H 6.6, 6.5.

Hydrochlorid. 0.2745 g Sbst.: 0.0437 g AgCl.

$C_{38}H_{40}O_6N_2(C_6H_5CO)_2 . H_2O . HCl$. Ber.: Cl 4.0.
Gef.: Cl 3.9.

Die Phenolhydroxylgruppe war also, wie zu erwarten, benzoyliert worden. Außerdem aber hat noch eine zweite Benzoylgruppe Aufnahme gefunden zugleich mit einer Molekel Wasser. Die neue Base ist nur noch einsäurig. Man könnte daran denken, daß eine Lactongruppe aufgespalten und das alkoholische Hydroxyl benzoyliert worden sei. Dann müßte aber die Base dank ihrer Carboxylgruppe in Alkali löslich sein. Da dies nicht der Fall ist, bleibt nur die Annahme übrig, daß ein stickstoffhaltiger Ring aufgespalten worden ist unter gleichzeitiger Benzoylierung der dabei entstehenden Imidgruppe. Die Einsäurigkeit steht damit in bestem Einklang.

Einwirkung von Essigsäureanhydrid in der Siedehitze.

Dieser Versuch ist schon von Pommerehne (l. c.) ausgeführt worden, der dabei einen nicht mehr basischen Körper erhielt, die Reaktion aber nicht richtig deutete. Wir haben seine tatsächliche Beobachtung bestätigt gefunden.

1 g Oxyacanthin wurde mit 10 g Essigsäureanhydrid und 1 g Natriumacetat 1½ Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Beim Abdunsten des Reaktionsproduktes verblieb eine harzige Masse, die, mit Wasser behandelt, zu einem weißen Pulver zerfiel, ohne sich zu lösen. Dieses konnte auf keine Weise kristallisiert erhalten werden. Aus-

beute 1.25 g. Fp. nicht scharf; bei 100° Sinterung, bei 110—112° Schmelzen unter Aufschäumen.

$[\alpha]_D = -45^0$ ($c = 2$ in absolutem Alkohol).

0.1254 g Sbst.: 0.3062 g CO_2, 0.0768 g H_2O. — 0.1172 g Sbst.: 0.2865 g CO_2, 0.0710 g H_2O. — 0.2639 g Sbst.: 0.6442 g CO_2, 6.2 ccm $n/_{10}$ NH_3. — 0.2157 g Sbst.: 0.5275 g CO_2. — 0.2631 g Sbst.: 0.6438 g CO_2, 6.15 ccm $n/_{10}$ NH_3 (nach Fritsch).

$C_{38}H_{38}O_6N_2(CH_3CO)_4 . 2H_2O$.

Ber.: C 66.80, H 6.58, N 3.39.
Gef.: C 66.6, 66.7, 66.7, 66.7, 66.8, H 6.9, 6.8, N 3.3, 3.3.

Unter Verlust der basischen Eigenschaften ist also unter diesen Umständen auch der zweite heterocyclische Ring aufgespalten worden. Dabei wurden zwei Molekeln Wasser aufgenommen. Außer dem Phenolhydroxyl wurden noch zwei Stickstoffatome und ein neuentstandenes alkoholisches Hydroxyl acetyliert. Das zweite alkoholische Hydroxyl, das nach der Theorie noch vorhanden sein muß, scheint unter den obwaltenden Bedingungen nicht acetyliert zu werden; oder es gibt bei der Behandlung mit Wasser infolge Verseifung sein Acetyl wieder ab.

Wir haben auch Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur auf freies Oxyacanthin während 14 Tagen einwirken lassen. Das Reaktionsprodukt besaß noch basische Eigenschaften, war nicht kristallisierbar und besaß $[\alpha]_D = -13.5^0$ ($c = 1$ in absolutem Alkohol). Die Analysen lassen unentschieden, ob ein Acetyl (am Sauerstoff) oder zwei Acetyl (eins am Sauerstoff und eins am Stickstoff) eingetreten sind. Die Analyse des Goldsalzes weist auf das Vorliegen einer zweisäurigen Base hin. Als solche käme nur eine O-Acylverbindung in Frage. Damit stimmt aber die Richtung des spezifischen Drehungsvermögens nicht überein. Es ist daher anzunehmen, daß das Reaktionsprodukt ein Gemisch gewesen ist; auf die Wiedergabe der Analysen wird daher auch verzichtet.

Einwirkung von Chlorkohlensäureester.

1 g Oxyacanthin, gelöst in 20 ccm Chloroform, wurde mit 0.65 g Chlorkohlensäureester und 10 ccm Kalilauge von 15% bis zum Verschwinden des Geruches nach dem Ester geschüttelt. Darauf wurde noch einmal mit der gleichen Menge Chlorkohlensäureester geschüttelt. Die Chloroformlösung des Reaktionsproduktes gab an Salzsäure nichts ab. Basisch reagierende Stoffe waren also nicht mehr vorhanden. Die Lösung des Reaktionsproduktes in Chloroform drehte die Ebene des polarisierten Lichtstrahls schwach nach links. Ausbeute etwa 1.2 g. Der neue Körper, der nach seiner Analyse als eine N-Dicarbäthoxyverbindung aufzufassen ist, war nicht kristallisiert zu erhalten. Im isolierten Zustande schien er optisch inaktiv zu sein.

0.1147 g Sbst.: 0.2809 g CO_2, 0.0689 g H_2O. — 0.1084 g Sbst.: 0.2665 g CO_2, 0.0661 g H_2O.

$C_{38}H_{40}O_6N_2(COOC_2H_5)_2 . H_2O$. Ber.: C 67.32, H 6.68.
Gef.: C 66.9, 67.1, H 6.7, 6.8.

Bei Aufsprengung beider Ringsysteme hätte nach Analogie der Acylierungsvorgänge eine Anlagerung von 2 Mol Wasser stattfinden

sollen. Die gefundenen Werte lassen aber nur 1 Mol zu. Es muß wohl daraus geschlossen werden, daß bei einem der beiden Ringsysteme unter dem Einfluß des Alkalihydroxyds unter Abspaltung von Chlorwasserstoff eine Doppelbindung entsteht. Die beobachtete Änderung des Drehungsvermögens ließe sich mit dieser Annahme wohl in Einklang bringen.

Erschöpfende Methylierung nach Hofmann.

Der Abbau nach A. W. Hofmann wurde zu einer Zeit durchgeführt, als die Phenolbasennatur des Oxyacanthins noch nicht bekannt war. Es erwuchsen dadurch gewisse Schwierigkeiten, die aber nicht groß genug waren, um doch einen gewissen Erfolg zu zeitigen. Bemerkenswert ist, daß die Methylierung an beiden Stickstoffatomen gleichzeitig erfolgte, oder wohl besser, daß es nicht gelang die Methylierung an einem Stickstoffatom haltmachen zu lassen. Nur wenn das basische Salz des Oxyacanthins methyliert wurde, erhielt man eine quartär-tertiäre Base (s. S. 201), deren weiterer Abbau aber aus Materialmangel nicht weiter verfolgt werden konnte.

Das Methylierungsprodukt war dasselbe, gleichgültig ob mit Jodmethyl oder Dimethylsulfat methyliert wurde. Das auf letzterem Wege erhaltene Additionsprodukt ging auf Zusatz von Kaliumjodid in das erstere über.

5 g Oxyacanthin wurden in 25 ccm Methanol und 25 ccm Aceton gelöst und mit 20 g Jodmethyl zunächst 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei sich bereits große Drusen des Jodmethylates ausschieden. Zur Vollendung der Reaktion wurde noch einige Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Das Jodmethylat, das quantitativ entstanden war, wurde durch Umlösen aus 50%igem Weingeist gereinigt. Es besaß keinen scharfen Schmelzpunkt. Bei 250° färbte es sich unter Aufschäumen dunkel.

$[\alpha]_D = + 42^\circ$ ($c = 1.2$ in 50%igem Alkohol).

13.412 mg Sbst.: 6.920 mg AgJ.

$C_{38}H_{42}O_6N_2(CH_3J)_2$. Ber.: J 28.01.
Gef.: J 27.9.

Verkochung mit Natronlauge.

Nach Umsetzung des Jodmethylats mit Chlorsilber zu Chlormethylat wurde die wässerige 200 ccm betragende Lösung mit 200 ccm Natronlauge von 30% versetzt und 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das Reaktionsprodukt bildete eine zähe, braune Masse, die sich am Boden abschied (offenbar wegen Bildung eines Natriumsalzes dank der Gegenwart einer Phenolhydroxylgruppe), und ging mit wässeriger Salzsäure leicht in Lösung. Ammoniak fällte daraus einen Niederschlag, der mit Chloroform aufgenommen und dann aus Methanol umgelöst wurde. Dabei wurden 1.6 g in gut ausgebildeten Kristallen (Methinbase A) erhalten, während der Rest (Methinbase B) amorph blieb, der auch nach Reinigung nicht zur Kristallisation zu bringen war. Die Methinbase B lenkte die Ebene des polarisierten Lichtstrahls nach links ab. Wegen ihrer unerfreulichen Eigenschaften wurde sie nicht weiter untersucht.

Methinbase A.

Die Methinbase A schmolz scharf bei 212°. Sie war rechtsdrehend. $[\alpha]_D = +65°$ (c = 2, in Chloroform).

Die zahlreichen Analysen, die mit Material von mehreren Darstellungen ausgeführt wurden, haben keine endgültige Entscheidung gebracht, ob die Methinbase A nach $C_{38}H_{40}O_6N_2 . 2CH_3 . H_2O = C_{40}H_{48}O_7N_2$ oder nach $C_{38}H_{40}O_6N_2 . 2CH_3 . 2H_2O = C_{40}H_{50}O_8N_2$ zusammengesetzt ist. Die größere Wahrscheinlichkeit hat die erstere Formel. Trifft sie zu, so ist an einem stickstoffhaltigen Ringe die Aufspaltung normal unter Abgabe von 1 Mol H_2O erfolgt, während am anderen stickstoffhaltigen Ringe die Abspaltung von Wasser unterblieben ist. Ist die zweite Formel richtig, so ist bei beiden Ringsprengungen die Abgabe von Wasser unterblieben.

0.1238 g Sbst.: 0.3258 g CO_2, 0.0838 g H_2O. — 0.1109 g Sbst.: 0.2913 g CO_2, 0.0730 g H_2O. — 0.1220 g Sbst.: 0.3124 g CO_2. — 0.0876 g Sbst.: 0.2257 g CO_2 (nach Fritsch). — 0.2096 g Sbst.: das nach Fritsch gebildete NH_3 neutralisierte 6.1 ccm $n/_{10}$ HCl. — 7.145 mg Sbst.: 18.527 mg CO_2, 4.834 mg H_2O. — 4.241 mg Sbst.: 10.824 mg CO_2, 2.914 mg H_2O. — 4.476 mg Sbst.: 11.603 mg CO_2, 3.023 mg H_2O. — 0.2451 g Sbst.: 0.2598 g AgJ. — 0.4246 g Sbst.: 0.4434 g AgJ. — 5.068 mg Sbst.: 5.0716 mg AgJ. — 6.172 mg Sbst.: 6.214 mg AgJ. — 5.505 mg Sbst.: 5.646 mg AgJ.

$C_{40}H_{48}O_7N_2$.	Ber.:	C 71.81,	H 7.24,	$(OCH_3)_3$ 13.91,	N 4.19.
$C_{40}H_{50}O_8N_2$.	Ber.:	C 69.93,	H 7.34,	$(OCH_3)_3$ 13.55,	N 4.08.
	Gef.:	C 71.7,	H 7.6,	OCH_3 14.0,	—
	Gef.:	C 71.6,	H 7.4,	OCH_3 13.8,	—
	Gef.:	C 69.9,	—	—	N 4.10.
	Gef.:	C 70.3,	—	—	N 4.10.
	Gef.:	C 70.7,	H 7.6,	OCH_3 13.2,	—
	Gef.:	C 69.6,	H 7.7,	OCH_3 13.3,	—
	Gef.:	C 70.7,	H 7.5,	OCH_3 13.5,	—

Bei dieser Unsicherheit wurde noch das Chloroaurat dargestellt. Da es sich nicht umlösen ließ, wurde es unmittelbar analysiert:

5.001 mg Sbst.: 1.457 mg Au. — 11.393 mg Sbst.: 3.257 mg Au. — 12.017 mg Sbst.: 3.446 mg Au.

$C_{40}H_{48}O_7N_2 . 2HAuCl_4$.	Ber.:	Au 29.25.
$C_{40}H_{50}O_8N_2 . 2HAuCl_4$.	Ber.:	Au 28.86.
	Gef.:	Au 29.1, 28.6, 28.7.

Eine Molekelgewichtsbestimmung durch Titration mit $n/_{10}$ Salzsäure, Methylrot als Indicator, führte zu 686.6, während sich für $C_{40}H_{50}O_8N_2$ 686.4 berechnet. Während diese Werte viel besser für die Formel $C_{40}H_{50}O_8N_2$ stimmen, gaben Elementaranalysen eines nochmals aus Methanol umgelösten Präparates wieder Werte, die sich nur mit $C_{40}H_{48}O_7N_2$ in Einklang bringen lassen. Das fragliche Material wurde bei 100° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet und verlor dabei 2.4% an Gewicht (ber. für 1 Mol bei Annahme der Formel $C_{40}H_{50}O_8N_2$ 2.6%).

0.0846 g Sbst.: 0.2229 g CO_2, 0.0552 g H_2O. — 0.1260 g Sbst.: 0.3317 g CO_2, 0.0821 g H_2O.

$C_{40}H_{48}O_7N_2$.	Ber.:	C 71.81,	H 7.24.
	Gef.:	C 71.7, 71.8,	H 7.3, 7.3.

Fast sieht es also so aus, als ob der Formel $C_{40}H_{50}O_8N_2$ verhältnismäßig leicht eine Molekel Wasser entzogen werden könnte.

Acetylierung der Methinbase A.

Es wurde gehofft, durch Acetylierung eine Entscheidung zwischen den beiden Formen herbeiführen zu können, da $C_{40}H_{48}O_7N_2$ nur zwei und $C_{40}H_{50}O_8N_2$ drei Acetylgruppen aufnehmen mußte. Die Analysen entscheiden für die erstere Formel, wobei allerdings als möglich zu berücksichtigen ist, daß bei der Acetylierung ein Hydroxyl als Wasser abgespalten wird, obwohl zur Vermeidung einer solchen Abspaltung nur bei Zimmertemperatur gearbeitet wurde.

0.5 g Methinbase A wurden mit 10 g Essigsäureanhydrid und 1 g wasserfreiem Natriumacetat 14 Tage bei Zimmertemperatur unter öfterem Umschütteln stehen gelassen, darauf mit Wasser in Lösung gebracht und mit Soda gefällt. Die mit Äther aufgenommene Fällung (etwa 0.55 g) war nicht kristallisierbar; sie sinterte bei 110—115° und war bei 121° klar geschmolzen. $[\alpha]_D = + 100°$ ($c = 0.4$ in Methanol).

6.523 mg Sbst.: 16.766 mg CO_2, 4.052 mg H_2O. — 5.448 mg Sbst.: 13.941 mg CO_2, 3.413 mg H_2O. — 14.276 mg Sbst.: 0.447 ccm N_2 (bei 20°, 749 mm). — 4.500 mg Sbst. nach Zeisel 4.197 mg AgJ. — 5.596 mg Sbst.: 5.013 mg AgJ.

$C_{40}H_{46}O_7N_2(CH_3CO)_2$.	Ber.:	C 70.17,	H 6.97,	N 3.72,	$3(OCH_3)$ 12.08.
$C_{40}H_{47}O_8N_2(CH_3CO)_3$.	Ber.:	C 67.94,	H 6.95,	N 3.45,	$3(OCH_3)$ 11.45.
	Gef.:	C 70.1,	H 6.95,	N 3.6,	OCH_3 12.3.
	Gef.:	C 69.8,	H 7.0,	—	OCH_3 11.8.

Auch das Goldsalz wies auf die Formel $C_{40}H_{46}O_7N_2(CH_3CO)_2$.

5.564 mg Sbst.: 1.515 mg Au = 27.2%, während sich für obige Formel 27.53% und für $C_{40}H_{47}O_8N_2(CH_3CO)_3$ nur 26.67% Au berechnen.

Abbau der Methinbase A zum stickstofffreien Körper.

1 g Methinbase A wurde in 30 g Aceton gelöst und mit 10 g Jodmethyl eine Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt. Der gelbliche, kristallinische Niederschlag des Jodmethylates wurde nach dem Umlösen aus 50%igem Alkohol in das Chlorid verwandelt. Die wässerige Lösung des Chlormethylats (etwa 100 ccm) wurde mit 150 ccm methylalkoholischer Kalilauge (von 10% KOH) der Destillation unterworfen, bis etwa 150 ccm übergegangen waren. Im Destillat wurde Trimethylamin als Chloroaurat nachgewiesen (gef. 49.2% Au; ber. 49.4% Au). Der Destillationsrückstand wurde mit Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Aus 1 g Methinbase wurden etwa 0.6 g reiner, aus Methanol umgelöster, kristallinischer stickstofffreier Körper gewonnen. Dieser sinterte etwas bei 215°, bräunte sich dann, war aber bei 270° noch nicht geschmolzen.

$[\alpha]_D = + 153.7$ ($c = 4$ in absolutem Alkohol); $= + 155°$ ($c = 1$ in Chloroform).

0.1134 g Sbst.: 0.3090 g CO_2, 0.0612 g H_2O. — 0.1106 g Sbst.: 0.3019 g CO_2, 0.0612 g H_2O. — 4.311 mg Sbst.: 11.747 mg CO_2, 2.591 mg H_2O. — 4.013 mg Sbst.: 11.022 mg CO_2, 2.366 mg H_2O. — 0.2074 g Sbst. nach Zeisel: 0.2677 g AgJ. — 2.399 mg Sbst.: 3.282 mg AgJ. — 4.324 mg Sbst.: 5.953 mg AgJ. — 0.4555 mg Sbst. gaben in 3.650 mg Campher 13.8° Depression (nach Rast). — 0.413 mg Sbst. in 3.421 mg Campher 13.5°. — 0.598 mg Sbst. in 4.010 mg Campher 17° C Depression.

$C_{36}H_{34}O_7$. Ber.: C 74.76, H 5.93, 3(OCH_3) 16.1.
Gef.: C 74.4, 74.5, H 6.0, 6.20, (OCH_3) 17.1.
Gef.: C 74.3, 74.9, H 6.7, 6.6, (OCH_3) 18.1, 18.2.
Ber.: Mol.-Gew. 578.3. Gef.: Mol.-Gew. 363, 358, 351.

Während also die Elementaranalysen befriedigend mit der aus $C_{40}H_{48}O_7N_2$ abgeleiteten Formel für den stickstofffreien Körper übereinstimmen, sind die Zeisel-Werte zu hoch und die Molekelgewichte erheblich zu niedrig. Hält man einen Zerfall der Molekel in zwei Bruchstücke, entstanden aus den beiden heterocyclischen Ringsystemen, für möglich, und nimmt man an, daß nur eines der Bruchstücke beim Umlösen gefaßt wurde, so würden die erhaltenen Werte zu $C_{21}H_{22}O_4$ führen:

Ber.: C 74.52, H 6.56, 2(OCH_3) 18.3. Mol.-Gew. 338.2.

Jedoch möchten wir auf Grund des vorliegenden Materials einen solchen Schluß nicht ziehen.

Die Oxydation des stickstofffreien Körpers mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung verlief sehr träge. Das Oxydationsprodukt war amorph, bräunlich und besaß den Charakter einer Säure. Die Analysen haben keine beweisende Kraft.

12.372 mg Sbst.: 28.817 mg CO_2, 7.298 mg H_2O. — 5.438 mg Sbst. nach Zeisel: 6.625 mg Ag.

Gef.: C 63.4, H 6.6, (OCH_3) 16.1.

Oxydation des Oxyacanthins mit Mercuriacetat.

1 g Oxyacanthin wurde in 100 ccm einer mit Essigsäure angesäuerten, wässerigen Lösung von 10 g Mercuriacetat gelöst und gut verschlossen 9 Monate bei gewöhnlicher Temperatur stehengelassen. Von Zeit zu Zeit wurde das Drehungsvermögen und die Menge des abgeschiedenen Mercuroacetats bestimmt. Letztere trat sehr bald ein, wobei die Lösung gelbe Farbe annahm. Nachstehende Tabelle läßt den Verlauf der Oxydation erkennen:

Datum	Optisches Drehungsvermögen	Abgeschiedenes Mercuroacetat
16. 4. 23	+ 5.16° (Anfangsdrehung)	
18. 4. 23	+ 5.96°	
20. 4. 23	+ 5.95°	
25. 4. 23	+ 4.46°	
28. 4. 23	+ 3.75°	0.574 g
3. 5. 23	+ 2.95°	
7. 5. 23	+ 2.05°	
15. 5. 23	+ 1.50°	
25. 5. 23	+ 0.78°	
10. 6. 23	+ 0.32°	
27. 6. 23	— 0.1°	1.663 g
10. 7. 23	— 0.8°	
26. 7. 23	— 1.45°	
14. 8. 23	— 2.55°	2.337 g
29. 8. 23	— 3.65°	
27. 9. 23	— 5.45°	
28. 10. 23	— 6.75°	
25. 11. 23	— 7.1°	
19. 12. 23	— 7.35°	
29. 1. 24	— 7.5°	3.360 g

Nach dieser Zeit trat keine Veränderung im Drehungsvermögen und keine Abscheidung von Mercuroacetat mehr ein.

Durch Schütteln der intensiv gelb gewordenen Lösung mit überschüssigem Quecksilber wurde das nicht in Reaktion getretene Mercuriacetat ermittelt. Dabei wurde ein Fehlbetrag von 2.5 g Mercuriacetat festgestellt, der also organisch gebunden in das oxydierte Oxyacanthin eingetreten sein mußte (etwa fünf Atome Hg). Die Entfernung des organisch gebundenen Quecksilbers machte erhebliche Schwierigkeiten. Mit Hilfe von Schwefelwasserstoff gelang sie nicht; erst längeres Erhitzen mit Ameisensäure führte zum Ziel.

Die von Quecksilber befreite Lösung gab auf Zusatz von Ammoniak oder Alkalilauge einen Niederschlag, der weder in Äther noch in Chloroform überging. Die quecksilberfreie Lösung wurde daher zur Trockne eingedampft, wobei nur ein amorphes Produkt erhalten wurde.

Um einen Einblick in den Oxydationsverlauf zu erhalten — nach der Ausscheidung von Mercuroacetat konnten z. B. 8 H aboxydiert sein, oder nur 4 H unter gleichzeitigem Eintritt von 2 O, oder es konnten auch nur 4 O eingetreten sein —, wurde das Oxydationsprodukt mit Zink und Schwefelsäure reduziert. Lag nur eine Aboxydation von Wasserstoff vor, so konnte man erwarten, unverändertes Oxyacanthin oder ein Stereomeres zu erhalten. Dies war nicht der Fall; vielmehr entstand eine gelbe Abscheidung, die sich in reinem Wasser löste, während auf Zusatz von Salzsäure die Hauptmenge wieder ausfiel. Um ein salzsaures Salz konnte es sich nicht handeln, da das bei 100° unter vermindertem Druck getrocknete Präparat kein Chlor enthielt. Die damit ausgeführten Analysen lassen nur mit Sicherheit den Schluß zu, daß der untersuchte Körper mindestens zwei, vielleicht sogar vier Sauerstoffatome mehr als Oxyacanthin enthält. Die Unfähigkeit, mit Säuren Salze zu bilden, läßt an zweifach säureamidischen Charakter denken, ähnlich dem Oxyberberin. Doch ist diese Frage noch nicht spruchreif; es sollen daher nachstehend nur die Analysen mitgeteilt werden.

0.1076 g Sbst.: 0.2638 g CO_2, 0.0624 g H_2O. — 23.827 mg Sbst.: 0.8595 ccm N (24°, 751 mm). — 20.552 mg Sbst.: 0.755 ccm N (24°, 751 mm). — 5.463 mg Sbst.: 5.663 mg AgJ (nach Zeisel). — 6.748 mg Sbst.: 7.042 mg AgJ.

Gef.: C 66.9, H 6.3, N 4.1, 4.2, (OCH_3) 13.7, 13.8.

Das durch Einfiltrieren einer wässerigen Lösung in Goldchloridchlorwasserstoff erhaltene Goldsalz (a) besaß dieselbe Zusammensetzung wie ein Goldsalz, das durch Zugabe von Goldchloridchlorwasserstoff zu dem beim Fällen mit Salzsäure erhaltenen Filtrate (s. oben) gewonnen wurde (b).

a) 11.609 mg Sbst.: 3.384 mg Au. — 8.192 mg Sbst.: 2.394 mg Au. — b) 6.160 mg Sbst.: 1.801 mg Au. — 8.206 mg Sbst.: 2.404 mg Au.

Gef.: a) Au 29.1, 29.2.
Gef.: b) Au 29.2, 29.3.

116. C. A. Rojahn und Ferdinande Rühl: Aufklärung der Konstitution eines im Holzessigdestillat vorkommenden Methylcyclopentenolons.

(Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institut der Technischen Hochschule zu Braunschweig.)

Eingegangen am 15. Oktober 1925.

In Naturprodukten sind bisher Körper, deren Formeln sich von isocarbocyclischen Fünfringen ableiten, nur wenige beobachtet worden. Im Insektenpulver (Flores Chrysanthemi) wurde in letzter Zeit von Staudinger und Ruzicka[1]) ein Körper dieser Art gefunden. Es ist das Pyrethrolon (Ia), das dort mit Chrysanthemummono- oder -dicarbonsäure verestert vorkommt (Ib, Ic).

Abkömmlinge des Pentamethylens finden sich ferner in den Naphthenen des kaukasischen Petroleums. Weitere Kohlenstoff-Fünfringe sind aus den Produkten der trocknen Destillation des Buchenholzes, bzw. aus anderen Holzölen isoliert worden. Claisen[2]) und später auch Pinner[3]) fanden im Holzdestillate ein Keton, das von Hentschel[4]) als Adipinketon oder Cyclopentanon (II) identifiziert wurde. Looft[5]) entdeckte das Methylcyclopentenon (III). Meyerfeld und Ohlgart[6]) gelang es, aus dem Holzessig ein weiteres Derivat eines solchen Fünfrings zu isolieren. Ob diese Körper im Holze präformiert sind, oder erst bei der Destillation auf pyrogenem Wege entstehen, muß dahingestellt bleiben.

Auf Grund seiner eingehenden Untersuchungen kam Meyerfeld zu dem Schlusse, daß der von ihm isolierte Körper ein Methylcyclopentenolon darstelle und als ungesättigter Alkohol der Pentamethylenreihe und cyclischer Zucker anzusehen sei, da er in Nachbarschaft zur Keton- eine sekundäre Alkoholgruppe enthalte. Die Konstitution des Ketonalkohols wurde nicht vollständig aufgeklärt, vielmehr ließ Meyerfeld die Wahl zwischen den sechs theoretisch möglichen isomeren Methylcyclopentenolonen, die die Hydroxyl- und Ketongruppe in Nachbarschaft besitzen (IV—IX).

Meyerfeld beschreibt den Ketonalkohol als einen in ganz reinem Zustande farblosen Körper vom Schmp. 106°, der sich sublimieren läßt und bei 210° unter geringer Zersetzung siedet. Gegen Lackmus reagiert die wässerige Lösung schwach sauer. Durch Zusatz von Alkali erhöht sich die Löslichkeit in Wasser. Die wässerige Lösung gibt mit Eisenchlorid eine tiefviolette beständige Färbung, die auf Zusatz von Natriumacetat in Dunkelrot übergeht. Eine Doppelbindung im Molekül sei angedeutet durch die sofort eintretende Re-

---

[1]) Helv. chim. act. Vol. VII, Fasc. 2.
[2]) B. 8, 1256 (1875).
[3]) B. 15, 594 (1882).
[4]) A. 275, 318 (1893).
[5]) A. 275, 366 (1893).
[6]) Chem.-Ztg. 549 (1912); C (1912) II, 117.

duktion einer mit Soda versetzten Kaliumpermanganatlösung. Da fuchsinschweflige Säure nicht gefärbt wird, sei keine Aldehydgruppe vorhanden. Bei der Oxydation gab der Körper CO_2, Oxalsäure und Essigsäure. Das Entstehen der Essigsäure beweise das Vorhandensein einer Methylgruppe. Durch die Liebensche Jodoformreaktion wurde die Gruppierung —C—CH_3 nachgewiesen. Auf ammoniakalische Silberlösung und Fehlingsche Lösung wirkt der Körper reduzierend. Beim Erwärmen mit Alkali färbt er sich gelb, bei längerem Stehen tritt Farbvertiefung ein. Mit Phenylhydrazin bildet sich ein Osazon. Die letzten Reaktionen führt Meyerfeld als Beweis für die Nachbarschaft der CO- und CHOH-Gruppe an. Die Anwesenheit einer OH-Gruppe wird durch die Bildung eines Monoacetylderivates bewiesen.

Die Darstellung des entsprechenden Benzoesäureesters gelang M. nicht. Mit Hydroxylamin erhielt er ein Dihydroxylaminderivat, dem er die Formel X zuspricht. Das Vorhandensein von zwei Hydroxylgruppen in diesem Körper wies er durch Darstellung eines Diacetates nach. Durch Reduktion des Ketonalkohols gelangte er sowohl zu einem Alkohol $C_6H_{12}O$ als auch zu einem Kohlenwasserstoff C_6H_{10}. Ferner stellte er eine Reihe von Salzen, wie z. B. das Zn-, Pb-, Mg- und Na-Salz her, wobei er aber die Bindungsverhältnisse dieser Metallsalze unerörtert läßt.

Da uns das Methylcyclopentenolon vom pharmakologischen Standpunkte aus interessierte, hatten wir uns die Aufgabe gestellt, zunächst die Konstitutionsverhältnisse dieses Körpers zu klären.

Durch die Meyerfeldsche Formel kann z. B. nicht der Eintritt der Eisenchloridreaktion, die Salzbildung in wässeriger Lösung, sowie die Farbvertiefung auf Zusatz von Alkali und die saure Reaktion gegen Lackmus ohne weiteres erklärt werden.

Betrachtet man die sechs von Meyerfeld in Betracht gezogenen Formeln IV—IX, so sieht man, daß in Formel V und VII eine CH_2-Gruppe in Nachbarschaft zur Ketongruppe steht. In Formel VI und VII ist auch je eine Methylengruppe vorhanden, aber nicht der Ketongruppe benachbart, während Formel IV und IX keine Methylengruppe enthalten. Bekanntlich wirken benachbarte Ketongruppen auflockernd auf die Wasserstoffatome von Methylengruppen und machen diese reaktionsfähig gegenüber aromatischen Aldehyden. Eine wichtige Entscheidung bezüglich der Konstitution würde daher ein Kondensationsversuch bringen können. Es ließen sich nun in der Tat mit Leichtigkeit und in guter Ausbeute solche Kondensationsprodukte gewinnen. Damit war erwiesen, daß die Formeln IV, VI, VII und IX nicht in Frage kommen, wenn man die der Methylengruppe benachbarte Ketongruppe für die Kondensationsfähigkeit verantwortlich macht, sondern höchstens Formel V oder VIII.

Bei näherer Untersuchung erwies sich das Kondensationsprodukt mit Benzaldehyd aber nicht als die erwartete Mono-, sondern als eine Dibenzylidenverbindung. Selbst wenn man zu der Annahme greift, daß die Wasserstoffatome der Methylengruppe auch durch eine in α,β-Stellung hierzu befindliche Doppelbindung aufgelockert werden, ist bei den sechs von Meyerfeld aufgestellten Formeln dennoch

die Bildung einer Dibenzylidenverbindung nicht denkbar, da ja höchstens je eine Methylengruppe im Molekül vorhanden ist.

Das obenerwähnte Verhalten des Ketonalkohols gegenüber Eisenchlorid, Alkali und Lackmuspapier, sowie die Fähigkeit Salze zu bilden, legten die Vermutung nahe, daß in dem Molekül eine Enolgruppe vorhanden sei. Da ferner das Entstehen eine Dibenzylidenverbindung mit den sechs von M. aufgestellten „Alkohol"-Formeln nicht zu erklären war, wurden diese durch Verschiebung eines H-Atoms in „Enol"-Formeln umgewandelt. Aus IV entsteht so XI, aus V = XII, aus VI = XIII, aus VII = XI, aus VIII = XIV und aus IX = XIV. Die Bruttoformeln erleiden hierdurch natürlich keine Veränderung.

Bei näherer Betrachtung dieser Formelbilder sieht man, daß sowohl aus IV als aus VII Formel XI und aus VIII und IX Formel XIV entsteht und daß Formel XII mit XIII identisch ist. Diese drei übrigbleibenden Formeln lassen sich auch in der tautomeren Diketoform XV und XVIa schreiben, hierbei entsteht aus XI und XIV das gleiche Diketon XVIa, so daß nur zwei Formeln XV und XVIa übrig bleiben, welche die Konstitution des Ketonalkohols als α-Diketon zum Ausdruck bringen.

Das Diketon XV ist in der Ketoenolform XIII bereits bekannt. Es wurde von Staudinger und Ruzicka[7]) nach Angaben Dieckmanns[8]) durch Kondensation von β-Methylglutarsäureäthylester und Oxalester hergestellt. Der als Zwischenprodukt entstandene 4-Methyl-1,2-Diketopentamethylen-3,5-Dicarbonsäurediäthylester wurde durch Verseifen mittels Schwefelsäure in obenerwähntes Methylcyclopentenolon übergeführt. Dieses Methylcyclopentenolon (XIII) ist von Staudinger und Ruzicka eingehend untersucht worden. Es stellt nach dem Destillieren im absoluten Vakuum eine schwach gelbe Kristallmasse dar, die aus Äther, oder Petroläther umkristallisiert, bei 58—59° schmilzt. In Wasser ist es ziemlich leicht löslich, mit Ferrichlorid färbt es sich tiefrot. Es bildet ein Nitrophenylosazon, ein Benzoat, ein Acetat und einen Methyläther. Das Acetat gab ein Nitrophenylhydrazon, der Methyläther ein Semicarbazon. Durch Reduktion nach der Paal-Skitaschen Methode gewann Staudinger aus dem Methylcyclopentenolon ein Methylcyclopentanolon (XVIII), ein farbloses Öl, das bei 86° unter 12 mm Druck siedet und in Wasser und organischen Lösungsmitteln, außer in Petroläther, leicht löslich ist. Es bildet in der Kälte ein Nitrophenylhydrazon, in der Wärme ein Osazon, das identisch ist mit dem Osazon des Methylcyclopentenolons. Das Pentanolon gibt ferner ein Acetat und ein Benzoat.

Von dem andern in Betracht zu ziehenden Diketon (XVI 4a, 5a) sind drei Enolformeln (XI, XIV und XIX) denkbar.

Es ist bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Man müßte es aus der α-Methylglutarsäure darstellen können. Eine Synthese

7) Helv. chim. act. Vol. VII, Fasc. 3.

8) B. 27, 965 (1894); B. 27, 102 (1894); B. 30, 1470 (1897); B. 32, 1930 (1899); B. 35, 3201 (1902); A. 368, 126 (1909); A. 370, 209 (1909).

dieses Diketons bzw. seiner Enolformen aus α-Methylglutarsäureester und Oxalester ist aber bisher nicht gelungen, da nach Angabe Dieckmanns α-Methylglutarsäureester nicht in den entsprechenden Methyldiketopentamethylendicarbonsäureester übergeführt werden kann.

Es wurde nun versucht, sämtliche Reaktionen, die Meyerfeld ausgeführt, und die Derivate, die er hergestellt hatte, mit einer der von diesen beiden Diketonen sich ableitenden Enolformel in Einklang zu bringen.

Zwecks Feststellung, ob das von Staudinger beschriebene 4-Methylcyclopenten-2-ol-1-on bzw. 4-Methylcyclopentan-1,2-dion identisch ist mit dem von M. aus dem Holzessig isolierten Körper, wurden, obwohl die Differenz im Schmelzpunkt der beiden Körper und das Verhalten gegenüber Eisenchlorid schon auf die Verschiedenheit beider Substanzen hinwiesen, zum Vergleich die entsprechenden von Staudinger und Ruzicka beschriebenen Derivate hergestellt. Sämtliche Derivate unseres Materials differierten in allen ihren Eigenschaften mit den von jenen Forschern erhaltenen.

	Staudinger u. Ruzicka	Rojahn u. Rühl
Nitrophenylosazon . .	Schmp. 180°	Schmp. 262—263°
Benzoat	Farbl. Öl, Sdp.$_{0,2}$ 138—140°	Farbl. Krist. Schmp. 37—41°
Acetat	Flüssigkeit Sdp.$_{12}$ 128—130°	Farbl. Krist. Schmp. 64-65° Sdp.$_{12}$ 128—130° (Meyerfeld)
Nitrophenylhydrazon des Acetates	Schmp. 185—186°	Schmp. 202—203
Methyläther	Sdp.$_{15}$ 105—106°	Sdp.$_{17}$ 85—92°
Semicarbazon des Methyläthers	Schmp. 192°	Schmp. 227—250°

Auch die Reduktion unseres Materials nach der Paal-Skitaschen Methode ergab ein Produkt, das sich mit dem von Staudinger nach derselben Methode gewonnenen Methylcyclopentanolon nicht als identisch erwies.

	Staudinger u. Ruzicka	Rojahn u. Rühl
Methylcyclopentanolon	Sdp.$_{12}$ 86°	Sdp.$_{23}$ 97—98°
Nitrophenylhydrazon . .	Schmp. 215—216°	—
Nitrophenylosazon . . .	identisch m. d. Osazon des nicht reduzierten Körpers Schmp. 180°	Schmp. 262—263°

Hierdurch dürfte bewiesen sein, daß dem von M. isolierten Körper nicht die Strukturformel des von Staudinger untersuchten 4-Methylcyclopenten-2-ol-1-on zukommt. Da das Staudingersche Pentenolon infolge des in 4-Stellung vorhandenen asymmetrischen

C-Atoms in zwei optisch isomeren Formen auftreten kann, war allerdings noch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß das M.sche Keton eines der von St. nicht erhaltenen optischen Isomeren darstelle. Diese Annahme verlor aber an Wahrscheinlichkeit durch das optische Verhalten unseres Untersuchungsmaterials. Eine Drehung des polarisierten Lichtstrahles konnte nicht festgestellt werden, auch verliefen Versuche, den Körper in seine etwa vorhandenen optischen Komponenten zu spalten, ergebnislos.

Unsere Reduktionsversuche bringen weiterhin noch den Beweis, daß die von M. aufgestellten Formeln V und VI als Strukturformeln nicht in Frage kommen können. Bei der Reduktion nach Paal-Skita müssen nämlich die beiden durch diese Formeln bezeichneten Stoffe denselben gesättigten Körper XVIII liefern. Dieser Körper wäre identisch mit dem von St. bei der Reduktion erhaltenen 4-Methylcyclopenten-2-ol-1-on, was aber dem Versuchsergebnis widerspricht.

Nachdem also festgestellt war, daß das M.sche Produkt nicht mit dem von St. beschriebenen Methylcyclopentenolon und seinem Reduktionsprodukt übereinstimmt, konnte nur das zweite Diketon (XVI, 4a, 5a) oder eine der dazugehörigen Enolformen als Konstitutionsformel in Betracht kommen. Das Diketon (XVI, 4a, 5a) kann, wie schon angeführt, in drei tautomeren Formen auftreten XI, XIV und XIX. Hiervon kann XI wiederum in zwei optisch isomeren Formen vorkommen, da das die Methylgruppe tragende C-Atom asymmetrisch ist. Formel XIX scheidet aus zwei Gründen aus, erstens, weil der M.sche Körper nur eine Monoacetylverbindung gibt und daher nur eine OH-Gruppe enthalten kann, während in Formel XIX zwei Hydroxylgruppen vorhanden sind, zweitens weil das M.sche Keton bei der Reduktion nur ein Mol Wasserstoff aufnimmt, was einer Doppelbindung entspricht, während durch XIX infolge des Vorhandenseins zweier Doppelbindungen doppelt soviel Wasserstoff absorbiert werden müßte. Aus diesem Grunde kann also nur noch Formel XI oder XIV in Frage kommen.

Da immerhin die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen war, daß das Ausgangsmaterial ein allelotropes Gemisch aus Keto- und Enolform ist, wurde die Menge des Enols nach der bromometrischen Methode von Kaufmann und Hansen-Schmidt[9]) bestimmt. Auf diese Weise wurde festgestellt, daß nur eine Ketogruppe in der Enolform reagiert. Diese Feststellung steht in Einklang mit Beobachtungen von Schilling und Vorländer[10]), die bei den cyclischen 1,3-Diketonen und β-Ketoncarbonsäureestern eine Begünstigung der Enolform gefunden haben, wie sie später auch Dieckmann[11]) bei den cyclischen 1,2-Diketonen festgestellt hat.

Durch das Vorhandensein einer Enolgruppe in dem zur Untersuchung stehenden Material erklärt sich die saure Reaktion desselben

---

[9]) Archiv d. Pharm. und Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. 32 (1925).
[10]) A. 308, 184.
[11]) B. 35, 3201 (1902).

gegenüber Lackmus, die intensive Eisenchloridfärbung, die Salzbildung, sowie die Farbvertiefung mit Alkalien.

Zur weiteren Konstitutionsaufklärung wurde eine Reihe von Derivaten untersucht, die z. T. bereits von Meyerfeld hergestellt waren (mit M. bezeichnet). Die Anwesenheit einer OH-Gruppe wurde durch die Herstellung einer Monoacetylverbindung (M), eines Monobenzoats, eines Phenylurethans und eines Methyläthers nachgewiesen. Das Vorhandensein der Ketongruppe wurde bestätigt durch die Bildung eines Nitrophenylhydrazons, daß die Keto- und die Hydroxylgruppe nebeneinanderliegen, ergab sich aus der Bildung eines Osazons (M) und eines *p*-Nitrophenylosazons. Durch den positiven Ausfall der Liebenschen Jodoformreaktion (M) war die Gegenwart einer —C—CH_3-Gruppe im Molekül bestätigt. Mit Semicarbazid und Hydroxylamin bildeten sich stets das Disemicarbazon und das Dioxim (M). Es gelang hier nie, die Monoderivate zu erhalten. Dieselbe Beobachtung hatte schon M. gemacht. Während M. für diese Verbindung die Formel X vorschlägt, halten wir jetzt die Formel XVI, 4b, 5b, für richtig. Den Beweis glauben wir folgendermaßen erbracht zu haben: In der M.schen Formel X sind zwei Doppelbindungen enthalten, eine im Kern und eine in der Seitenkette. In Formel XVI, 4b, 5b, befinden sich zwar auch zwei Doppelbindungen, aber beide in der Seitenkette. Es ist nun aus einer Arbeit von W. Gulewitsch[12]) bekannt, daß bei Oximen vom Typus R . R . C = N = OH, die C = N-Doppelbindung nicht mittels Palladium und Wasserstoff aufzuheben ist. Daher mußte ein Reduktionsversuch die Entscheidung bringen können, welche von beiden Formeln die richtige ist. Ein Oxim der M.schen Formel X müßte sich normalerweise an der Kerndoppelbindung reduzieren lassen, ein Oxim jedoch der Formel XVI, 4b, 5b, dürfte einer Hydrierung mittels Palladiumwasserstoff nicht zugängig sein. Ein Versuch ergab, daß das Oxim sich nicht reduzieren ließ, so daß die Formel XVI, 4b, 5b, die richtige sein dürfte.

Beim Zusammenbringen mit Aminoguanidinnitrat entstand stets ein Monoguanidon und nicht analog dem Osazon, Disemicarbazon oder Dioxim ein Biderivat. Zur Feststellung, ob dieses Kondensationsprodukt noch eine Ketongruppe enthalte, wurde es mit Semicarbazid in Reaktion gebracht. Dabei resultierte ein Semicarbazon, das sich durch Schmelzpunktsvergleich und Mischschmelzpunkt wider Erwarten als identisch mit dem Disemicarbazon des Ausgangsmaterials erwies.

Durch Kondensation des Ketonalkohols mit Benzaldehyd und Anisaldehyd wurden Produkte erhalten, bei denen, wie schon erwähnt, 2 Mol Aldehyd in Reaktion getreten waren. Betrachtet man die Formeln XI und XIV, so fällt auf, daß in XIV nur eine Methylengruppe einer Ketongruppe benachbart und daher fähig ist, ein Kondensationsprodukt zu bilden. Im Gegensatz zu den M.schen Formeln, die höchstens je eine CH_2-Gruppe enthalten, ist in Formel XIV noch eine zweite CH_2-Gruppe vorhanden. Es liegt die Annahme nahe, daß die Beweglichkeit der H-Atome dieser zweiten Methylengruppe durch

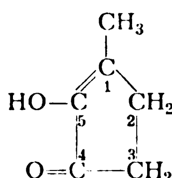
[12]) B. 57, 1645 (1924).

die Nähe der ungesättigten Bindung zwischen der Enol- und der $\equiv C—CH_3$-Gruppe bedingt ist. Hieraus würde sich das Entstehen der Dibenzylidenverbindung usw. erklären lassen.

Aus Formel XI kann keine Dibenzyliden-, sondern höchstens eine Monobenzylidenverbindung entstehen und auch nur dann, wenn dieser Körper in der Diketoform reagiert. Dadurch verschwindet die Kerndoppelbindung und es entsteht in Nachbarschaft zur Ketongruppe eine Methylengruppe, die alsdann mit Benzaldehyd reagieren könnte. Macht man jedoch die Annahme, daß die in Formel XI befindliche Kerndoppelbindung die Auflockerung der Methylenwasserstoffatome bewirke, so könnte aus Formel XI immer nur eine Monobenzylidenverbindung entstehen.

Einen weiteren Hinweis darauf, ob Formel XI oder XIV richtig ist, gibt das schon kurz erwähnte optische Verhalten des Materials. Formel XI enthält ein asymmetrisches C-Atom, das, falls keine Racemform vorliegt, eine Drehung des polarisierten Lichtes bewirken würde. Ein Körper der Formel XIV könnte nicht drehen, da kein asymmetrisches C-Atom vorhanden ist. Die Untersuchung sowohl der wässerigen als auch der alkoholischen Lösung auf ihr optisches Verhalten und ferner Versuche, den Körper in seine etwa vorhandenen optischen Komponenten zu spalten, verliefen ergebnislos und damit zuungunsten der Formel XI. Es bleibt daher nur Formel XIV übrig, mit der sich alle Beobachtungen erklären lassen, die mit den Meyerfeldschen Formeln nicht in Einklang zu bringen sind, wie z. B.: Eisenchloridfärbung, saure Reaktion, Farbvertiefung durch Alkali und Salzbildung. Das Entstehen der Dibenzylidenverbindung erklärt sich durch das Vorhandensein der beiden Methylengruppen, deren Wasserstoffatome einerseits durch die Ketogruppe, anderseits durch die Kerndoppelbindung labilisiert werden. Auch die Bildung eines Dioxims widerspricht nicht dieser Formel, wenn man annimmt, daß das Ketoenol auch als Diketon reagieren kann.

Damit dürfte bewiesen sein, daß dem von Meyerfeld aus dem rohen Holzessigdestillate isolierten Körper die Konstitution eines Δ 5-1-Methylcyclopenten-5-ol-4-on zukommt.



Bei der Reduktion nach Paal-Skita mittels Palladium und Wasserstoff wurde das entsprechende Cyclopentanderivat selten in einer Ausbeute von über 50% erhalten. Es entspricht dieses ganz den Beobachtungen, die Staudinger bei der Hydrierung seines Methylcyclopentenolons gemacht hatte.

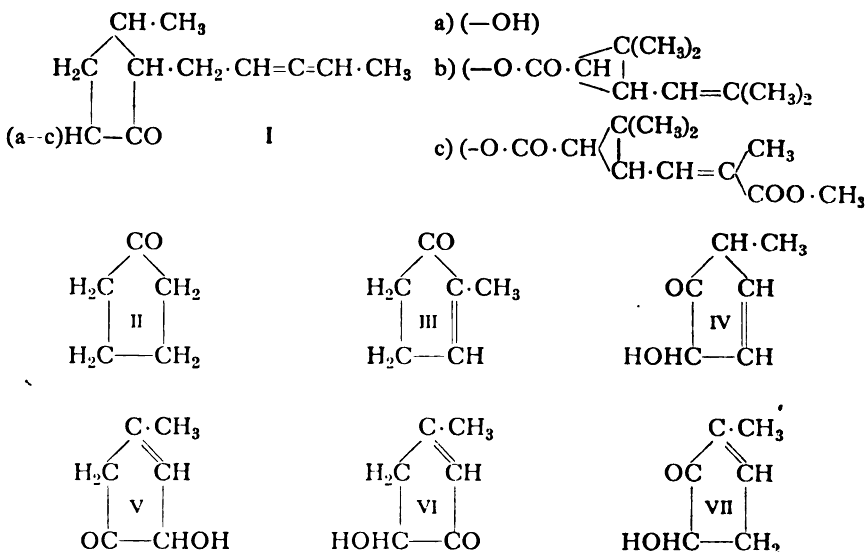
Das Reduktionsprodukt gibt sowohl mit Phenylhydrazin als auch mit p-Nitrophenylhydrazin ein Osazon, das identisch mit dem Osazon

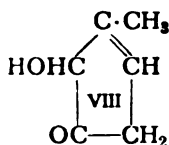
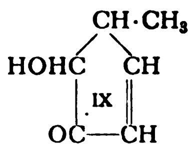
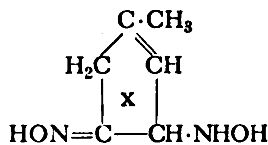
des nicht reduzierten Körpers ist. Staudinger machte bei seinem Methylcyclopentanolon dieselbe Bemerkung, führt jedoch dafür keine Erklärung an. Man könnte sich das folgendermaßen deuten: das Methylcyclopentenolon könnte als Diketon XVI, 4a, 5a, reagierend ein Osazon der Formel XVI, 4c, 5c, bilden. Bei der Reduktion wird durch Aufhebung der Kerndoppelbildung aus dem Methylcyclopentenolon der Ketonalkohol XVI, 4a, 5g, der wie die Hexosen derart mit Phenylhydrazin reagiert, daß zunächst die —CHOH-Gruppe der 5-Stellung zur Ketongruppe oxydiert wird, und daß dann dieses Diketon in normaler Weise das obige Osazon bildet.

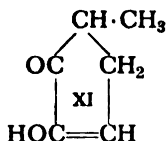
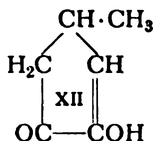
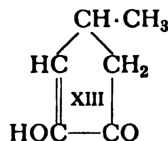
Versuche, die Monophenylhydrazone des Pentenolons und des Pentanolons, die natürlich verschieden sein müßten, zu bekommen, scheiterten bis auf einen späterhin nicht mehr reproduzierbaren Fall, in dem es gelang, die Monoverbindung des Pentanolons in geringer Ausbeute zu fassen. Anderseits konnte wohl das Mono-*p*-Nitrophenylhydrazon des Pentenolons, nicht aber das des Pentanolons erhalten werden. Zur weiteren Identifizierung des Reduktionsproduktes und zwecks Nachweises der Hydroxylgruppe wurde ein Monoacetylderivat dargestellt. Mit Semicarbazid bildet sich analog wie beim Osazon ein Disemicarbazon, das mit dem des Cyclopentenolons identisch ist. Mit Hydroxylamin und Aminoguanidin konnten bislang keine kristallisierenden Produkte erhalten werden.

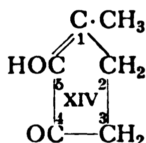
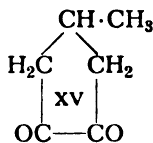
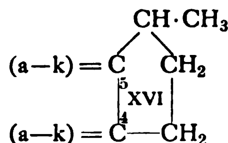
Herrn Dr. J. Meyerfeld, Frankfurt a. M., danken wir bestens für die freundliche Überlassung des Untersuchungsmaterials.

Für diese Arbeit wurden z. T. Mittel der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft in Anspruch genommen, wofür auch an dieser Stelle unser ergebenster Dank ausgesprochen sei.

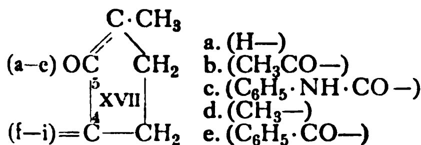


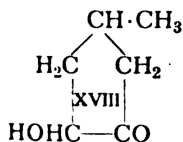
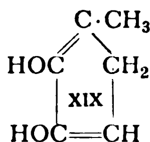
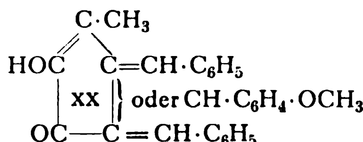




a. (O =)
b. (HON =)
c. ($C_6H_5 \cdot NH \cdot N =$)
d. ($NO_2 \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot N =$)
e. ($C_7H_{10} \cdot NH \cdot N =$)
f. ($H_2N \cdot CO \cdot NH \cdot N =$)
g. (HOH =)
h. ($HNO_3 \cdot H_2N \cdot C(=NH) \cdot NH \cdot N=$)
i. ($CH_3 \cdot COO \cdot H =$)
k. ($CH_3 \cdot O \cdot H =$)



f. (O =)
g. ($NO_2 \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot N =$)
h. ($HNO_3 \cdot H_2N \cdot C(=NH) \cdot NH \cdot N=$)
i. ($NH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot N =$)

Versuchsteil.

1-Methylcyclopenten-5-ol-4-on (XIV).

Das Ausgangsmaterial bildet schwach gelblich gefärbte Kristalle, die keinen scharfen Schmelzpunkt zeigen. Sie schmecken süß und lakritzenähnlich. Wir haben die Substanz auf verschiedene Weise zu reinigen versucht. Beim Umkristallisieren aus Wasser erhielten wir fast weiße Kristalle vom Schmp. 72—76°. Nach mehrmaligem Kristalli-

sieren 74—78°. Wurde diese zunächst aus Wasser gereinigte Substanz mehrmals aus absolutem Alkohol kristallisiert, so schied sie sich in langen Nadeln vom Schmp. 105—106° aus. Beim erneuten Umkristallisieren aus Wasser lag der Schmelzpunkt wieder zwischen 73 und 85°. Durch zweimaliges Ausscheiden aus Äther, oder 90%igen Alkohol resultierte der Ketonalkohol mit dem niedrigen Schmelzpunkt, während aus Chloroform Kristalle vom Schmp. 100—106° erhalten wurden. Das Umkristallisieren ist wegen der Flüchtigkeit der Substanz mit erheblichen Verlusten verbunden, die bei der Ausscheidung aus Chloroform etwa 20% betragen. Eine Reinigung des Ketonalkohols durch Vakuumdestillation ließ sich mit größeren Mengen auch nicht durchführen, da der Körper gleichzeitig sublimiert und auch entfernt liegende Apparateteile bald verstopft. Der Schmelzpunkt der sublimierten Substanz liegt bei 105—107°. Unter gewöhnlichem Druck ist der Körper nicht unzersetzt destillierbar. Da eine Trocknung der Substanz wegen der großen Flüchtigkeit nicht ausführbar ist, konnte die Frage, ob die Substanz mit Kristallwasser kristallisiert, nicht entschieden werden. Die Analysenzahlen sprechen allerdings nicht dafür.

Die einmal destillierte und umkristallisierte Substanz vom Schmp. 73—85° ergab folgende Werte:

0.2382 g Sbst.: 0.5580 g CO_2, 0.1688 g H_2O.

$C_6H_8O_2$. (112.09.) Ber.: C 64.25, H 7.20.
Gef.: C 63.89, H 7.93.

Enoltitration nach Kaufmann[13]).

I. 0.1384 g Sbst. verbrauchten 13.8 ccm, 0.186*n* = 25.67 ccm $n/_{10}$ Bromlösung und 25 ccm $n/_{10}$ Natriumthiosulfatlösung.

Ber.: 24.7 ccm $n/_{10}$ Bromlösung = 100% Enol.
Gef.: direkt 103.9%, indirekt 101.2% Enol.

II. 0.1291 g Sbst. verbrauchten 22.7 ccm $n/_{10}$ Natriumthiosulfat.

Ber.: 23.0 $n/_{10}$ Natriumthiosulfat = 100% Enol.
Gef.: indirekt 98.5% Enol.

Kondensation des Methylcyclopentenolons mit Benzaldehyd (XX).

Zu einer Mischung von 1.3 g Methylcyclopentenolon und 2.0 g Benzaldehyd wurden 5 ccm 38%ige Salzsäure gegeben. Beim Umschütteln entstand eine klare Lösung, aus welcher sich nach einigen Stunden ein rotgelbes Öl abschied. Durch Zusatz von 5 ccm Alkohol wurde dieses wieder in Lösung gebracht. Kurze Zeit darauf fielen in guter Ausbeute rotgelbe Kristalle aus, die, aus 90%igem Alkohol umkristallisiert, hellgelb waren und bei 207—208° schmolzen. Einige Grade vorher trat Erweichung ein. Beim Betupfen mit Natronlauge färbte sich die Substanz intensiv rot.

---

[13]) loc. cit.

0.1011 g Sbst.: 0.3045 g CO_2, 0.0651 g H_2O. — 0.0874 g Sbst.: 0.2648 g CO_2, 0.060 g H_2O. — 0.0906 g Sbst.: 0.2728 g CO_2, 0.049 g H_2O.

Ber. für die Dibenzylidenverbindung. $C_{20}H_{16}O_2$. (288.23.) C 83.30, H 5.6.
Ber. für die Monobenzylidenverbdg. $C_{13}H_{12}O_2$. (200.17.) C 78.0, H 6.04.
Gef.: C 82.14, 82.63, 82.12, H 7.2, 7.68, 6.05.

Kondensation mit Anisaldehyd (XX).

1 g Methylcyclopentenolon wurde in 5 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst und mit 2.0 g Anisaldehyd versetzt. Die braungelbe Lösung schied bis zum nächsten Tag ein braungrünes Öl aus, das auf Zusatz von reichlich Alkohol in einen gelben pulverigen Körper überging, der aus Alkohol wiederholt kristallisiert zwischen 216 und 223° schmilzt. Ausbeute schlecht. Pyridin als Kondensationsmittel verwandt, zeitigte keinen besseren Erfolg.

0.0992 g Sbst.: 0.2748 g CO_2, 0.0590 g H_2O.

Für die Dianisylidenverbindung. $C_{22}H_{20}O_4$ (348.27.) Ber.: C 75.84, H 5.79.
Gef.: C 75.55, H 6.65.

Phenylosazon (XVI, 4c, 5c).

4.0 g des Ausgangsmaterials wurden in wässeriger Lösung mit einer Lösung von 12.0 g frisch destilliertem Phenylhydrazin in 20 ccm 50%iger Essigsäure zusammengebracht. Es trat eine milchige Trübung ein, nach einiger Zeit schied sich ein gelbes Öl ab, das allmählich zu hellgelben Krusten erstarrte. Aus 99%igem Alkohol mehrmals umkristallisiert, schmolz das Osazon bei 138—139°. Bei schnellem Erhitzen wurde der Schmelzpunkt zuweilen einige Grade höher gefunden. Meyerfeld gibt als Schmelzpunkt etwa 140° an. Ausbeute 94% der Theorie.

0.1064 g Sbst.: 0.2904 g CO_2, 0.0760 g H_2O. — 0.0968 g Sbst.: 16.9 ccm N (23°, 754 mm).

$C_{18}H_{20}N_4$. (292.29.) Ber.: C 73.93, H 6.90, N 19.17.
Gef.: C 74.44, H 7.99, N 19.97.

p-Nitrophenylhydrazon (XVII, 4g, 5a).

Eine Lösung von 1 g Keton in 10 ccm 99%igem Alkohol wurde mit einer Lösung von 4.5 g p-Nitrophenylhydrazin und 4.5 g 25%iger Salzsäure in 30 ccm Wasser versetzt. Die klare Mischung färbte sich sofort intensiv dunkelrot. Nach kurzem Schütteln fielen 2 g eines roten Niederschlags aus. Da kein Kristallisationsmittel zu finden war, wurde der Körper durch Auskochen mit Alkohol von Begleitsubstanzen befreit. Das zurückbleibende dunkelviolette Pulver schmolz bei 227°, nachdem einige Grade vorher Erweichung eingetreten war.

0.0853 g Sbst.: 12.6 ccm N (17°, 752 mm).

$C_{12}H_{13}N_3O_3$. (247.2.) Ber.: N 17.0.
Gef.: N 17.20.

p-Nitrophenylosazon (XVI, 4d, 5d).

0.5 g Keton lösten wir in 5 ccm Alkohol und versetzten mit einer Lösung von 2.0 g p-Nitrophenylhydrazin in 30 ccm 40%iger Essig-

säure. Die Lösung färbte sich sofort blutrot. Nach einstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad hatte sich ein ziegelrotes Pulver ausgeschieden, das abgesaugt, mit verdünnter Essigsäure, alsdann mit Alkohol und mit Äther gewaschen wurde. Die Reinigung konnte ebenfalls nur durch Auskochen mit Alkohol erfolgen. Schmp. 262—263°, Verfärbung tritt bereits bei etwa 210° ein. Ausbeute 1.4 g.

0.0576 g Sbst.: 10.2 ccm N (17°, 748 mm).

$C_{18}H_{18}N_6O_4$. (382.3.) Ber.: N 21.98.
Gef.: N 20.52.

Der niedrige Stickstoffwert deutet auf eine geringe Verunreinigung mit *p*-Nitrophenylhydrazon hin.

β-Naphthylosazon (XVI, 4e, 5e).

2.6 g Keton lösten wir in 50 ccm Wasser und versetzten mit einer Lösung von 8 g β-Naphthylhydrazinchlorhydrat und 4.0 g Kaliumacetat in 170 ccm Wasser und mit 10 g Eisessig. Nachdem kurze Zeit erwärmt worden war, schied sich ein gelbbraunes Öl ab, das bald erstarrte. Der Schmelzpunkt war sehr unscharf. Durch fraktionierte Kristallisation aus 90%igem und absolutem Alkohol wurden zwei Körper erhalten. Erstens zart hellgraugrüne Kristalle vom Schmelzpunkt 214—217°, die in Alkohol, Äther, Wasser und Benzol leicht löslich, in Petroläther schwerer löslich sind, und durch Eindampfen der Mutterlauge ein zweiter bei 178—180° schmelzender, fast farbloser Körper. Um letzteren aus dem Abdampfrückstand zu erhalten, wurde dieser zunächst zur Entfernung des Körpers 214—217° mit einem Gemisch von Benzol und Petroläther ausgekocht. Der unlösliche Teil wurde mit Eisessig übergossen und zur Entfärbung der roten Oxydationsprodukte mit einer sehr geringen Menge Zinkstaub versetzt. Nach einiger Zeit konnte von den fast farblosen an der Luft aber bald wieder rot werdenden Kristallen vom Schmp. 178—180° abgesaugt werden. Zur Analyse gelangten beide Körper. Da sie übereinstimmende Werte ergaben, handelt es sich vielleicht um zwei stereoisomere Formen.

0.0706 g Sbst.: 8.8 ccm N (18°, 747 mm), Schmp. 178—180°. — 0.0752 g Sbst.: 9.6 ccm N (19°, 750 mm), Schmp. 214—217°.

$C_{26}H_{24}N_4$. (392.36.) Ber.: N 14.28.
Gef.: N 14.37, 14.73.

Disemicarbazon (XVI, 4f, 5f).

2.24 g Keton in 20 ccm Wasser gelöst, wurden mit einer Lösung von 2.23 g Semicarbazidchlorhydrat und 2.0 g Kaliumacetat in 10 ccm Wasser versetzt. Nach mehrstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad hatte sich das Semicarbazon in kleinen fast farblosen Kristallen ausgeschieden. Ausbeute 75% der Theorie. Schmp. etwa 230°. Unlöslich in Benzol, Aceton, Alkohol, wenig löslich in Chloroform und Xylol, heiß löslich in Essigsäure, wenig in Wasser. Das Semicarbazon wurde aus viel kochendem Wasser umkristallisiert; ein geringer Teil blieb ungelöst. Die beim Erkalten aus der wässerigen Lösung ausgeschie-

denen Kristalle schmolzen unter Aufschäumen bei 250°. Der in Wasser ungelöst gebliebene Teil konnte aus Eisessig kristallisiert werden und schmolz dann ebenfalls unter Zersetzung bei 238°. Vielleicht handelt es sich um isomere Verbindungen, da sie dieselben Analysenwerte geben.

0.0998 g Sbst.: 0.1552 g CO_2, 0.0560 g H_2O. — 0.0984 g Sbst.: 0.1522 g CO_2, 0.050 g H_2O. — 0.0950 g Sbst.: 31.0 ccm N (24°, 749 mm). — 0.1240 g Sbst.: 39.6 ccm N (24°, 760 mm). — 0.1042 g Sbst.: 33.3 ccm N (23°, 765 mm).

$C_{16}H_{14}O_2N_6$. (226.21.) Ber.: C 42.46, H 6.24, N 37.16.
Gef.: C 42.41, 42.18, H 6.28, 5.69, N 36.96. 36.7, 37.09.

Dioxim (XVI, 4b, 5b).

5.6 g Keton in 40 ccm Wasser gelöst, wurden mit einer Lösung von 7.0 g Hydroxylaminchlorhydrat und 5.5 g wasserfreiem Natriumcarbonat in 10 ccm Wasser versetzt. Nach zweistündigem Erwärmen auf dem Wasserbad fing die Kristallausscheidung an, die am nächsten Tage beendet zu sein schien. Nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 173—174°. Da Meyerfeld ein Dioxim vom Schmp. 145—146° erhielt, liegt die Annahme nahe, daß es sich hier um die Syn- und Antiform handelt.

0.1058 g Sbst.: 0.1962 g CO_2, 0.0746 g H_2O. — 0.1288 g Sbst.: 0.2354 g CO_2, 0.0820 g H_2O. — 0.0886 g Sbst.: 15 ccm N (22°, 754 mm). — 0.1636 g Sbst.: 27.5 ccm N (17°, 750 mm).

$C_6H_{10}N_2O_2$ (142.13). Ber.: C 50.68, H 7.09, N 19.71.
Gef.: C 50.58, 49.84, H 7.89, 7.12, N 19.44, 19.53.

Salpetersaures Aminoguanidon (XVII, 4h, 5a).

Eine Lösung von 1.3 g Keton in 10 ccm warmem Wasser wurde mit einer Auflösung von 1.5 g Aminoguanidinnitrat in 10 ccm Wasser und 5 Tropfen 25°/oiger Salpetersäure versetzt. Bis zum folgenden Tage hatten sich gelblichweiße Nadeln ausgeschieden. Aus heißem Wasser umkristallisiert, schmolzen sie unter Aufschäumen bei 207°, nachdem bereits bei etwa 190° Verfärbung eingetreten war. Verbrennung mußte mit Bleichromat vorgenommen werden.

0.0500 g Sbst.: 13 ccm N (21°, 764 mm). — 0.0497 g Sbst.: 12.8 ccm N (18°, 763 mm).

$C_7H_{13}N_5O_4$ (231.2). Ber.: N 30.3.
Gef.: N 30.35, 30.33.

Benzoat (XVII, 4f, 5e).

Die Darstellung scheint nur unter besonderen Bedingungen zu glücken, da sie Meyerfeld nicht gelang.

4.5 g Keton wurden in einem Gemisch von 20 ccm Benzol und 4 ccm Pyridin gelöst und dieses mit 6.5 g Benzoylchlorid versetzt. Unter Selbsterwärmung erfolgte Abscheidung von salzsaurem Pyridin. Nach einigen Stunden wurde mit Wasser versetzt, getrennt und die Benzollösung nach wiederholtem Waschen mit verdünnter Sodalösung und mit Wasser mittels Natriumsulfat getrocknet. Bei

der Vakuumdestillation ging bei etwa 210° unter 20 mm Druck ein Öl über, das nach achttägigem Stehen im Exsiccator zu farblosen, zwischen 37 und 41° schmelzenden, Kristallen erstarrte. Der Körper gibt keine Eisenchloridfärbung mehr. Die Analysenwerte deuten auf geringe Verunreinigung.

0.1494 g Sbst.: 0.4000 g CO_2, 0.0808 g H_2O. — 0.1206 g Sbst.: 0.3238 g CO_2, 0.0662 g H_2O.

$C_{13}H_{22}O_3$ (216.17). Ber.: C 72.2, H 5.6,
Gef.: C 73.02, 73.22, H 6.05, 6.14.

Salpetersaures Aminoguanidon des Methyl-cyclopentenolonacetats (XVII, 4h, 5b).

Zu einer kalt bereiteten Lösung von 1 g des nach Meyerfeld bereiteten bei 64—65° schmelzenden Acetats in 15 ccm Wasser wurde eine Lösung von 1 g Aminoguanidinnitrat in 10 ccm Wasser und 2 Tropfen konzentrierter Salpetersäure gegeben. Nach 24 Stunden wurden die ausgeschiedenen Kristallnadeln abgesaugt. Das Schmelzen erfolgte bei 212—213°, nachdem bei 210° Sintern eingetreten war. Der Mischschmelzpunkt mit dem bei 207° schmelzenden, nichtacetylierten Amidoguanidon zeigte wesentliche Depression, so daß an der Verschiedenheit beider Stoffe nicht gezweifelt werden konnte.

0.0550 g Sbst.: 12.5 ccm N (21°, 746 mm).

$C_9H_{15}N_5O_5$ (273.21). Ber.: N 25.64.
Gef.: N 25.9.

p-Nitrophenylhydrazon desselben Acetats (XVII, 4g, 5b).

0.5 g Acetat wurden in 5 ccm Alkohol gelöst und unter Kühlung mit einer Lösung von 0.5 g *p*-Nitrophenylhydrazin in 10 ccm 50%iger Essigsäure versetzt. Die Lösung nahm sofort eine dunkle, rotgelbe Farbe an und schied beim Umschütteln nach etwa 1/4 Stunde rote Kristalle aus. Ausbeute 0.4 g. Die Kristalle wurden zweimal mit Alkohol gewaschen. Der Schmelzpunkt lag bei 200—201°. Da beim Umkristallisieren Zersetzung eintrat, mußte das Rohprodukt analysiert werden.

0.0746 g Sbst.: 10.1 ccm N (22°, 754 mm).

$C_{14}H_{15}O_4N_3$ (289.22). Ber.: N 14.53.
Gef.: N 15.54.

Phenylurethan des Methylcyclopentenolons (XVII, 4f, 5c).

2.25 g Keton wurden mit 30 ccm trockenem Benzol und 2.5 ccm Phenylisocyanat mehrere Stunden am Rückfluß erwärmt. Beim Erkalten schieden sich neben farb- und geschmacklosen Nädelchen vom Schmp. 236—241° (Diphenylurethan) 2 g schwach gelbliche Kristalldrusen aus, die mechanisch getrennt und aus Benzol umkristallisiert wurden. Schmp. 140—142°. Leicht löslich in Chloroform, Aceton, Pyridin, löslich in Xylol, Alkohol und Benzol. Das Urethan zeigt keine Ferrichloridreaktion mehr.

0.1496 g Sbst.: 8.3 ccm N (24°, 750 mm).

$C_{13}H_{13}O_3N$ (231.17). Ber.: N 6.06.
Gef.: N 6.29.

Hydrierung dieses Urethans.

0.5 g des Urethans wurden in 20 ccm Alkohol gelöst, mit etwas Palladiumtierkohle versetzt und in einer Wasserstoffatmosphäre in der Ente geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme hörte auf, als die für ein Mol Urethan berechnete Menge von einem Mol Wasserstoff aufgenommen war. Die alkoholische Lösung des reduzierten Urethans wurde filtriert und der Alkohol auf dem Wasserbad verdampft. Es hinterblieb ein bräunlich gefärbtes Öl, aus dem sich nach 10 Tagen einige Kristalle abschieden, die auf Ton abgepreßt, den Schmelzpunkt 90—95° hatten. Die Menge reichte nicht zur Analyse.

Methyläther des Methylcyclopentenolons (XVII, 4f, 5d).

7.8 g Keton wurden mit 7.8 g Dimethylsulfat und 24 g 10%iger Natronlauge unter guter Kühlung geschüttelt. Am folgenden Tage wurde die alkalische, leicht braun gefärbte Flüssigkeit ausgeäthert und die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Der gebildete Methyläther mußte wegen seiner Zersetzlichkeit in einer Wasserstoffatmosphäre im Vakuum destilliert werden. $Kp._{17}$ 85 bis 92°. Farbloses Öl, leicht löslich in warmem Wasser, Äther und Petroläther. Das Öl gibt keine Eisenchloridreaktion mehr. Der Äther ist nur kurze Zeit haltbar. Derivate wurden deshalb am gleichen Tage hergestellt.

0.2219 g Sbst.: 0.5424 g CO_2, 0.1602 g H_2O.

$C_7H_{10}O_2$ (126.12). Ber.: C 66.64, H 7.99.
Gef.: C 66.66, H 8.08.

Semicarbazon des Methyläthers (XVII, 4i, 5d).

Wie üblich. Aus Methylalkohol farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 228—229°.

0.0704 g Sbst.: 13.7 ccm N (21°, 776 mm). — 0.0806 g Sbst.: 16.4 ccm N (23°, 753 mm).

$C_8H_{13}O_2N_3$ (183.17). Ber.: N 22.95.
Gef.: N 23.07, 23.25.

Salpetersaures Aminoguanidon des Methyläthers (XVII, 4h, 5d).

Wie mehrfach beschrieben. Nadelförmige farblose Kristalle, die sich bei 150° verfärben; bei 225° scheint die Substanz geschmolzen zu sein. Aufschäumen erfolgt bei 231—232°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Aminoguanidon des unverätherten Ketons zeigt deutliche Depression.

0.0796 g Sbst.: 19.2 ccm N (20°, 777 mm).

$C_8H_{15}O_4N_5$. (245.21.) Ber.: N 28.57.
Gef.: N 28.73.

Methylcyclopentanolonmethyläther (XVI, 4a, 5k).

1.1 g des Pentenolonäthers wurden in wässeriger Lösung unter Zugabe von Palladiumtierkohle mit Wasserstoff in der Schüttelente reduziert. Die Wasserstoffaufnahme entsprach der für die Aufhebung einer Doppelbindung berechneten Menge. Die Reduktion dauerte 2 Stunden. Der reduzierte Körper wurde wegen der geringen Menge nicht isoliert, sondern über das Semicarbazon identifiziert.

Semicarbazon (XVI, 4f, 5k).

Beim Versetzen obiger Lösung mit Semicarbazidchlorhydrat und Kaliumacetat schied sich das Semicarbazon bald in Form kleiner farbloser Kristalle aus, die bei 206—207° schmolzen.

0.0488 g Sbst.: 9.5 ccm N (19°, 772 mm).

$C_8H_{15}O_2N_3$. (185.19.) Ber.: N 22.70.
Gef.: N 23.12.

Methylcyclopentanolon (XVI, 4a, 5g).

10 g Methylcyclopentenolon wurden in fein zerriebenem Zustande in etwa 50 ccm Wasser suspendiert und nach Zusatz von 1 g 5%iger Palladiumtierkohle in der Schüttelente reduziert. Anfangs ging die Hydrierung rasch vonstatten, verlangsamte sich allmählich, wurde aber auf Zusatz von frischer Palladiumtierkohle wieder lebhafter. Nach etwa zwei Tagen hörte die Wasserstoffaufnahme ganz auf. Es war genau die für die Aufhebung einer Doppelbindung berechnete Menge aufgenommen worden. Das Ausgangsmaterial war bei der Reduktion in Lösung gegangen. Da das Reduktionsprodukt sehr leicht in Wasser löslich ist, wurde die gesamte Flüssigkeit im Extraktionsapparat mehrere Stunden mit Äther extrahiert und der Äther mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdunsten des Äthers verblieb ein farbloses Öl, das in einer Wasserstoffatmosphäre im Vakuum destilliert wurde, da sich gezeigt hatte, daß durch den Luftsauerstoff eine teilweise Rückverwandlung in das Pentenolon stattfand. Unter 23 mm Druck geht der Körper bei 97—98° farblos über. Er besitzt einen schwach brennenden, bitteren Geschmack ohne ausgesprochenen Geruch. Durch Zusatz von Alkali tritt sofort Gelb-, durch Eisenchlorid Violettfärbung ein, die auf eine Enolisierung der Ketogruppe deuten könnte. Das Pentanolon ist leicht löslich in Wasser, Äther und Alkohol, unlöslich in Petroläther. Die Ausbeute bei der Reduktion betrug nur 50%.

0.1919 g Sbst.: 0.4503 g CO_2, 0.1548 g H_2O. — 0.2655 g Sbst.: 0.6205 g CO_2, 0.2144 g H_2O.

$C_6H_{10}O_2$. (114.11.) Ber.: C 63.12, H 8.83.
Gef.: C 63.99, 63.74, H 9.03, 9.04.

Beim Aufarbeiten der ausgeätherten wässerigen Lösung zeigte sich, daß der Abdampfrückstand z. T. aus dem Ausgangsmaterial bestand. Daß beim Aufarbeiten des Methylcyclopentanolons Methylcyclopentenolon zurückerhalten wird, ist auch von Staudinger schon beobachtet worden. Er führt diese Erscheinung auf Autoxydation zurück. Von einer weiteren Untersuchung des Rückstandes wurde wegen seiner unerquicklichen Eigenschaften zunächst abgesehen.

Phenylhydrazon (XVI, 4c, 5g).

1.15 g Pentanolon wurden mit einer Lösung von 5 g frisch destilliertem Phenyldydrazin in 20 ccm 50%iger Essigsäure versetzt. Dabei trat spontan Erwärmung ein und es schieden sich sofort gelbe Kristalle aus. Nach zweitägigem Stehen wurden die mittlerweile klebrig-harzartig gewordenen Kristalle mit Äther ausgezogen. Dabei blieben weiß-gelbe Kristalle ungelöst, die aus heißem absoluten Alkohol umkristallisiert bei 183—184° schmolzen. Ausbeute 0.2 g.

0.0756 g Sbst.: 9.2 ccm N (17°, 752 mm). — 0.0538 g Sbst.: 6.4 ccm N (23°, 766 mm).

$C_{11}H_{16}N_2O$. (204.21.) Ber.: N 13.72.
Gef.: N 14.17, 13.83.

Bei der Wiederholung dieses Versuchs konnte niemals das Phenylhydrazon wieder erhalten werden. Es bildete sich stets ein Phenylosazon, das sich als identisch mit dem Osazon des Methylcyclopentenolons erwies.

p-Nitrophenylosazon (XVI, 4d, 5d).

0.5 g Pentanolon in 10 ccm Alkohol gelöst, gaben auf Zusatz einer Lösung von 1 g *p*-Nitrophenylhydrazin in 1 g 25%iger Salzsäure und 7 g Wasser eine klare Mischung, die nach einigen Stunden rotgelbe Öltröpfchen ausschied. Das Öl wurde mit verdünnter Salzsäure gewaschen und dann mit Alkohol und Äther verrieben, wobei es zu ziegelroten Kristallen erstarrte. Ausbeute 0.2 g. Schmelzpunkt etwa 265°. Die Analyse und der Mischschmelzpunkt ergaben, daß das *p*-Nitrophenylosazon des Pentanolons identisch ist mit dem des Pentenolons.

0.0505 g Sbst.: 8.8 ccm N (18°, 753 mm).

$C_{18}H_{18}N_6O_4$. (382.29.) Ber.: N 21.99.
Gef.: N 20.25.

Versuche, das *p*-Nitrophenylhydrazon herzustellen, mißlangen stets.

Acetat (XVII, 4f, 5b).

3 g Pentanolon wurden mit 15 ccm Acetanhydrid und 2 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Es trat unter Selbsterwärmung Reaktion ein. Nach einigen Tagen wurde das Anhydrid mit Wasser zersetzt, mit Bicarbonat nahezu neutralisiert und ausgeäthert. Die nach dem Verdunsten des Äthers zurückbleibende Flüssigkeit wurde im Vakuum destilliert, wobei unter 44 mm Druck zwischen 120 und 130° ein farbloses Öl überging, das keine Eisenchloridreaktion mehr gab.

Zur Feststellung, ob ein oder zwei Acetylreste in das Molekül eingetreten waren, wurde der Ester durch Zusatz einiger Kubikzentimeter 15%iger Kalilauge verseift, das gebildete Kaliumacetat mit überschüssiger Phosphorsäure zersetzt und die Essigsäure durch Wasserdampfdestillation in vorgelegte $n/_{10}$ Kalilauge übergetrieben.

0.4695 g Sbst.: 30.1 ccm $n/_{10}$ KOH. — 0.6479 g Sbst.: 42.0 ccm $n/_{10}$ KOH.

$C_8H_{12}O_3$. (156.14.) Ber.: CH_3COOH 38.45.
Gef.: CH_3COOH 38.49, 38.92.

Die Bestimmung ergab, daß ein Monoacetat vorlag.

117. Erhard Glaser und A. Ch. Thaler:

Über den Einfluß des Säurecharakters der Polynitrophenole und des Nitronaphtols auf ihre Fähigkeit Glukoside zu bilden.

(Aus dem Chemischen Laboratorium des Pharmakognostischen Universitätsinstitutes in Wien.)

Eingegangen am 2. Januar 1926.

Im Verlaufe der Darstellung von Nitrophenolglucosiden[1]) hat sich ergeben, daß die drei Isomeren derselben sich sowohl bei der Herstellung verschieden verhalten, als auch in ihren biologischen Eigenschaften (es wurde untersucht bactericide Kraft und Giftigkeit) beträchtliche Unterschiede aufweisen.

Es wurden von den verschiedenen Autoren[2]) mit den verschiedenen Verbindungen Glucoside hergestellt, so daß man versucht sein könnte, anzunehmen, daß sich die Glucosidbildung beinahe als eine allgemeine Reaktion auf die OH-Gruppe ansehen läßt. Bei den obengenannten Nitrophenolen hat sich aber gezeigt, daß sich schon bei der Darstellung des Tetraacetates, noch mehr aber in der Verseifung, insbesondere in bezug auf den zeitlichen Ablauf, beträchtliche Unterschiede bei den Ortho-, Meta- und Paraprodukten zeigten, also in dieser Beziehung sicherlich eine sterische Beeinflussung anzunehmen ist. Es war daher von Interesse, festzustellen, wie sich die Glucosidbildung verhält, wenn die negativen Gruppen vermehrt werden, wie es bei den Dinitro- und Trinitrophenolen der Fall ist.

Außer den angeführten Erfahrungen waren Unterschiede schon deshalb zu erwarten, weil A. Thiel und H. Roemer[3]) bei ihren vergleichenden Untersuchungen über die Basizität von Säuren und Phenolen, durch Titration unter Messung der Leitfähigkeit, das *m*-, *o*- und *p*-Nitrophenol so stark sauer wie Dichlorphenol, das 2,4-Dinitrophenol erheblich saurer fanden. Die Pikrinsäure verhielt sich überhaupt wie eine der stärksten Säuren. Dementsprechend konnte Korczynski[4]) in seinen Mitteilungen über anormale Salze feststellen, daß die NO_2-Gruppe beim Nitrophenol einen größeren Einfluß auf die anormale Salzbildung in der *p*- als in der *o*- und *m*-Stellung ausübt, daß zwei Nitrogruppen dann den größeren Einfluß ausüben, wenn sie sich in der Diorthostellung befinden. Es vermochten demnach das 2,4- und das 3,5-Dinitrophenol $1^1/_2$ Mole NH_3, das 2,6-Dinitrophenol und das Trinitrophenol 2 Mole NH_3, Nitronaphthol 1 Mol NH_3 zu binden. In Übereinstimmung damit stehen wohl auch die Beobachtungen von Hantzsch und S. U. Auld[5]), welche die

[1]) Glaser und Wulwck, Biochem. Zeitschr. **145**, 514 (1924).
[2]) Zemplen, Abderhaldens Biochem. Arbeitsmethoden 7.
[3]) A. Thiel und H. Roemer, Zeitschr. f. phys. Chem. **63**, 711.
[4]) A. Korczynski, Anzeigen der Akademie der Wissenschaften, Krakau, 633, (1908).
[5]) A. Hantzsch und S. M. Auld, Berl. Ber. **39**, 1105.

Mercurisalze der Mononitrophenole für wenig beständig, die der Polynitrophenole in dem Maße mehr beständig fanden, als die NO_2-Gruppen zunahmen. Aber auch in bezug auf die Absorption ließ sich eine Abstufung bei den Phenolen nach dem Gehalt von NO_2-Gruppen feststellen, wie Robert Wright[6]) beim Studium der Beziehungen zwischen Absorptionsspektrum von Säuren und Salzen konstatieren konnten. *O*- und *p*-Nitrophenole erleiden bei der Neutralisation eine starke Erhöhung der Absorption, die beim 2,4-Dinitrophenol nahezu, bei der Pikrinsäure ganz verschwindet. Es ist wohl auch hier die Änderung der Absorption durch die verschiedene Stärke der Säurenatur zu erklären. In gleichem Sinne zu deuten sind auch die Feststellungen Fr. Bortinis[7]), welcher fand, daß das Absorptionsspektrum einer alkoholischen Lösung in das einer gleichkonzentrierten wässerigen Lösung, bei der Pikrinsäure durch ganz geringen Wasserzusatz, beim Dinitrophenol durch mehr Wasser und beim *p*-Nitrophenol durch eine schon nicht mehr kleine Wassermenge übergeht. Damit sind die Abstufungen sicher noch nicht erschöpft. Es braucht wohl nicht erst hervorgehoben zu werden, daß sich auch in physiologischer und biologischer Beziehung Unterschiede ergeben. Die Toxizität steigt mit der Anzahl der NO_2-Gruppen an. Die Pikrinsäure ist schon ein recht starkes Protoplasmagift und wird außerordentlich rasch resorbiert[8]). Auch bei beschädigten Bäumen in der Nähe von Pikrinsäurewerken konnten in den lufttrockenen Blättern von Buchen 0.108—0.224% Pikrinsäure gefunden werden (Douglas und Burell[9])). Aber auch in bezug auf die Entgiftung durch Paarung insbesondere mit Glucuronsäure im Organismus dürfte das Verhalten dieser Körper bei der Glucosidbildung Anhaltspunkte geben.

Experimenteller Teil.

Zur Darstellung wurde die bei früheren ähnlichen Arbeiten erprobte Arbeitsmethode[10, 11, 12]) eingehalten. Es wurden das 1,2,4- und das 1,2,5-Dinitrophenol als Ausgangsmaterial benutzt. Das erstere sind gelblichweiße Tafeln vom Schmp. 113—114°, löslich in Wasser, Alkohol und Methylalkohol, sehr leicht löslich in Äther, Chloroform und Benzol. Das 1,2,5-Dinitrophenol sind hellgelbe mit Wasserdämpfen flüchtige Nadeln vom Schmp. 104°, in Wasser schwer, in Alkohol und Äther leicht löslich. Die Acetobromglucose wurde durch Behandeln der Pentaacetylglucose mit Eisessigbromwasserstoff nach den Angaben der diesbezüglichen Literatur (König und Knorr[13]), E. Fischer[14])) in guter Ausbeute gewonnen. Es wurde

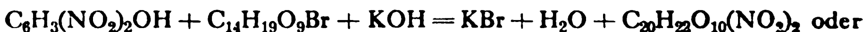
[6]) Wright, Robert, Journal Chem. Soc. London **105**, 669.
[7]) Fr. Bortini, Zeitschrift f. phys. Chemie 87, 104 (CBl 1914, 1917).
[8]) Ilzhofer, H., Archiv f. Hygiene **87**, 213.
[9]) B. A. Burell und G. W. Douglas, Journal Soc. Chem. Ind. **40**, 60.
[10]) E. Glaser und Kraus, Biochem. Zeitschr. **138**, 183.
[11]) E. Glaser und S. Überall, Biochem. Zeitschr. **138**, 192.
[12]) E. Glaser und H. Prüfer, Biochem. Zeitschr. **137**, 429.
[13]) E. Fischer, Berl. Ber. **49**, 584; Berl. Ber. **44**.
[14]) König und Knorr, Berl. Ber. **34**, 96.

anfangs wegen der leichten Zersetzlichkeit des Produktes immer nur soviel hergestellt, als benötigt wurde. Nachdem die Lösung in Chloroform sich zur Aufbewahrung als geeignet erwiesen hatte, wurden dann später immer gleich größere Mengen dargestellt und in Chloroformlösung, in dunkler Flasche oft monatelang in Vorrat gehalten. Ebenso wurden die bei den früheren Arbeiten bewährt gefundenen Vorschriften, die im wesentlichen mit den von E. Fischer und F. Mauthner[15]) angewendeten übereinstimmen, genauestens beobachtet, so daß sich keinerlei Schwierigkeiten ergaben.

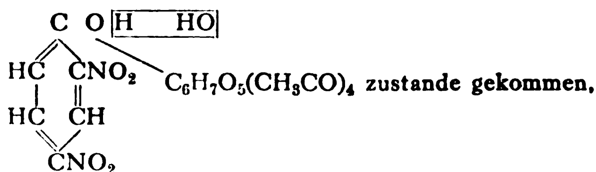
Darstellung des 1,2,4-Dinitrophenolglucotetraacetates.

Zur Synthetisierung des 1,2,4-Dinitrophenolglucotetraacetates wurden in eine 7%ige Lösung von 0.993 g KOH oder 0.735 g NaOH 3 g des Ausgangsmaterials eingetragen und unter Zugabe von einigen Tropfen Aceton bis zur vollständigen Lösung geschüttelt. Hierauf wurden 6.75 g Acetobromglucose in der gleichen Menge Aceton gelöst und unter Vermeidung einer Temperaturerhöhung tropfenweise der vorbenannten alkalischen Lösung zugesetzt und etwa 15 Std. bei gewöhnlicher Temperatur gehalten. Die Mischung war vollkommen homogen. Hierauf wurde die noch alkalisch reagierende Flüssigkeit unter vermindertem Druck stark und solange eingeengt, bis das gesamte Aceton verdunstet war. Der eingeengte Lösungsrückstand wurde mit eiskaltem Wasser versetzt, worauf entsprechend der Unlöslichkeit des Tetraacetats im Wasser alsbald ein kristallinischer Niederschlag sich bildete. Der Niederschlag wurde abgenutscht, vom Alkali durch fleißiges Nachwaschen mit Wasser befreit. Aus heißem Alkohol umkristallisiert erhielt man weiße Nadeln vom Schmp. 169°, welche das 1,2,4-Dinitrophenolglucotetraacetat darstellten. Es war sehr leicht löslich in Chloroform und Bromoform, schwerer in Methyl- und Äthylalkohol, unlöslich in Benzol und Wasser, sehr schwer löslich in HCl. Die Ausbeute betrug 40% des Ausgangsmaterials.

Entsprechend der Reaktion



$$C_6H_3(NO_2)_2OH + C_{14}H_{19}O_9Br + KOH = KBr + H_2O + C_{20}H_{22}O_{10}(NO_2)_2$$ oder



gab das Tetraacetat bei der vorgenommenen Elementaranalyse nachstehendes Resultat:

---

[15]) Mauthner, Journal f. prakt. Chem. N. F. 85, 769; 91, 174; 82, 271, 83, 556; 85, 564; 88, 764.

0.0842, 0.1472 g Sbst.: 0.1449, 0.2521 g CO_2; 0.0319, 0.0557 g H_2O. — 0.1546, 0.2084 g Sbst.: 7.4 ccm, 9.8 ccm N (19°, 752 mm).

$C_{20}H_{22}O_{14}N_2$. Ber.: C 46.7, H 4.28, N 5.45.
Gef.: C 46.91, 46.67, H 4.2, 4.21, N 5.41, 5.32.

Bestimmung der Acetylgruppen nach Wenzel[16]): 0.1024, 0.2046 g Sbst. verbrauchten zum Zurücktitrieren der zur Neutralisation der überdestillierten Essigsäure vorgelegten 25 ccm $n/_{10}$ KOH 12.5, 6.4 ccm $n/_{10}$ HCL (Titer 1.32), woraus sich ein Gehalt an Acetylgruppen von 4.29, 4.2 errechnet.

Molekulargewichtsbestimmung nach Beckmann: 0.05, 0.1224 g Sbst. in 67.44 g $CHBr_3$ gelöst: Depression 0.02, 0.05°.

$C_{20}H_{22}O_{14}N_2$. Ber.: Mol.-Gew. 514.
Gef.: Mol.-Gew. 530, 519.

Polarisation: 0.595 g in 100 g Chloroform, spez. Gew. der Lösung 1.461. Drehung in 2-dm-Rohr 0.64°.

$$[\alpha]_{D}^{19} = + 36.8^0$$

Um zum Endprodukt zu gelangen, wurde daran gegangen, das Tetraacetylprodukt zu verseifen und hierbei nach den von E. Fischer und seinen Mitarbeitern[17]) angegebenen Methoden vorgegangen. Es wurden 2.8 g gepulvertes Tetraacetat in 120 ccm frisch destilliertem trockenen Methylalkohol gelöst und aufgeschwemmt und in denselben gasförmiges, über Natronkalk getrocknetes Ammoniakgas unter Eiskühlung bis zur vollkommenen Lösung eingeleitet. Hierbei zeigte sich, daß schon nach kurzer Zeit die methylalkoholische, schwach grünliche Flüssigkeit plötzlich in Gelb umschlug. Beim Einengen wurde das 1,2,4-Dinitrophenol zurückgewonnen. Es wurde demnach das Tetraacetat durch das Verseifen vollkommen hydrolisiert und der Zucker wieder abgespalten. Es hat sich bei den weiteren Versuchen gezeigt, daß man schon beim Aufbewahren vorsichtig sein mußte, da geringe Spuren von Säuren oder Alkalien die Substanz auch im trockenen Zustande zu zersetzen bzw. zu spalten vermochten. Es war in solchem Falle immer eine Gelbfärbung und der Geruch nach Essigsäure zu konstatieren, während sonst das Tetraacetat seine schön weiße Beschaffenheit durch Monate beibehielt. Es handelt sich hier also um einen ähnlichen Fall, wie ihm auch E. Fischer unterkam.

Bei der Abspaltung der Acetylgruppen des von ihm dargestellten Tribromphenolglucotetraacetats ergaben sich Schwierigkeiten, da dasselbe gegen Alkalien ziemlich unbeständig war und dadurch schon in mäßiger Wärme unter Bildung von Tribromphenol zerstört worden ist. Bei der stark elektronegativen Natur dieser Verbindung ist dies nicht auffallend; es verdient aber diese Erscheinung für das Studium

[16]) Meyer, Analyse und Konstitutionsbestimmung organ. Verbind.

[17]) E. Fischer und Helferich, Berl. Ber. 47, 218; Schneider, Clibbens und Hülweck, ebendaselbst 47, 1267; E. Fischer 47, 1377, 1379, 1381; Schneider und Clibbens 47, 2221.

[18]) E. Fischer und Hermann Strauß, Berl. Ber. 45, 2468.

der Glucoside deshalb Beachtung, da sie zeigt, daß man bei der Behandlung dieser Körper mit Alkalien um so vorsichtiger sein muß, je mehr der mit dem Zucker verbundene Rest acylartigen Charakter hat.

E. Fischer[19]) ist es gelungen, bei dem infolge leichter Zersetzung schwer verseifbaren Theobrominglucotetraacetat auf die Weise zum Ziele zu kommen, daß Ammoniakgas in Methylalkohol eingeleitet und die in Methylalkohol gelöste Substanz dazugemischt wurde. Doch auch dieser Weg erwies sich im vorliegenden Falle erfolglos, eine Beobachtung, die auch E. Fischer[20]) bei der Verseifung des Tetraacetylhydroxycoffeins, des Thiourethans usw. machen mußte.

Darstellung des 1,2,5-Dinitrophenolglucotetraacetates.

F. Kaufler und T. Wenzel[21]) haben in einer Arbeit über den orientierenden Einfluß der Methoxylgruppe bei der Nitrierung festgestellt, daß die Nitrogruppe einen neu eintretenden Salpetersäurerest fast ausschließlich in die Metastellung, während die Hydroxylgruppe vorwiegend in die Ortho- und Parastellung orientiert; sind Nitro- und Hydroxylgruppen gleichzeitig vorhanden, wie z. B. bei den Nitrophenolen, so verstärken sie bei den Ortho- und Paraderivaten ihre Wirkung, während sie bei der Metaverbindung im entgegengesetzten Sinne wirken, wobei jedoch der Einfluß der Hydroxylgruppe den der Nitrogruppe überwiegt. Das Methoxyl wirkt wie das Hydroxyl. Es war also beim 1,2,5-Dinitrophenol ein etwas anderes Verhalten bei der Glucosidbildung zu erwarten.

In ganz analoger Weise wie beim 1,2,4-Dinitrophenolglucotetraacetat konnte man bei Einhaltung derselben Mengenverhältnisse auch hier einen kristallisierten Körper erhalten, doch war hier im Gegensatz zum 1,2,4-Dinitrophenol, aber in Übereinstimmung mit den von Kaufler und Wenzel festgestellten Tatsachen die Reaktionsfähigkeit der in Beziehung tretenden Körper eine bedeutend größere, da schon nach 2½stündigem Stehenlassen der homogenen Mischung das Zwischenprodukt sich in farblosen prismatischen Nadeln ausschied. Der Fließpunkt des umkristallisierten Körpers betrug 149°. Derselbe war leicht löslich in Chloroform und Bromoform, Alkohol und Aceton, schwer löslich in Methylalkohol und Äther, unlöslich in Petroläther, Benzol und Wasser. Die Ausbeute betrug 65% des verwendeten Dinitrophenols. Die Elementaranalyse ergab nachstehendes Resultat:

0.1463, 0.1046 g Sbst.: 0.2518, 0.18 g CO_2; 0.0554, 0.0394 g H_2O. — 0.0729, 0.1264 g Sbst.: 3.44, 6.1 ccm N (19°, 742 mm).

$C_{20}H_{22}O_{14}N_2$. Ber.: C 46.7, H 4.28, N 5.45.
Gef.: C 46.89, 46.84, H 4.2, 4.27, N 5.29, 5.38.

---

19) E. Fischer und Burckhardt Helferich, Berl. Ber. **47**, 222.
20) E. Fischer, Berl. Ber. **47**, 226, 384.
21) T. Kaufler und T. Wenzel, Berl. Ber. **34**, 2238.

Bestimmung der Acetylgruppen nach Wenzel: 0.1864, 0.1529 g Sbst. verbrauchten zum Zurücktitrieren der vorgelegten 25 ccm $n/_{10}$ KOH 7.5, 9.5 ccm $n/_{10}$ HCl (Titer 1.32), woraus sich ein Gehalt an Acetylgruppen von 4.1 und 4.2 ergibt.

Molekulargewichtsbestimmung nach Beckmann: 0.12, 0.205 g Sbst. in 74.54 g $CHBr_3$ gelöst. Depression 0.045, 0.075

Ber.: Mol.-Gew. 514.
Gef.: Mol.-Gew. 511, 524.

Polarisation: 0.1258 g Sbst. in 20 g Chloroform gelöst (spez. Gewicht der Lösung 1.472) im 2-dm-Rohr, Drehung + 0.68°.

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{100 \cdot 0.68}{2 \cdot 0.629 \cdot 1.472} = + 36.7^0$$

Bei der Verseifung des Tetraacetylproduktes wurden dieselben Erfahrungen gemacht wie beim 1,2,4-Dinitrophenolglucotetraacetat, indem es auch hier bei der unter allen erforderlichen Kautelen vorgenommenen Verseifung mit NH_3 zu einer Hydrolyse bzw. vollkommenen Abspaltung von Zucker kam und damit zu einer Zersetzung. Auch bei Abänderung des Verfahrens konnte kein anderes Resultat erzielt werden.

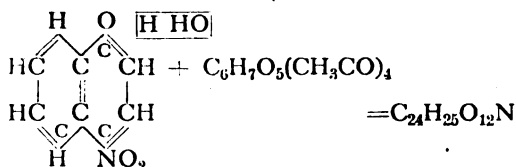
Da zwei Nitrogruppen im Phenol den sauren Charakter des Tetraacetats bereits so verstärken, daß es bei der Verseifung zur Abspaltung des Zuckers kam, war es von Interesse, zu wissen, wie drei Nitrogruppen im Phenol zur Glucosidbildung nach dem bekannten Verfahren sich bemerkbar machen würden. Es zeigte sich, daß es bei der Synthetisierung der alkalischen Pikrinsäurelösung mit Acetobromglucose in Aceton überhaupt nicht mehr zur Bildung eines in Wasser unlöslichen Tetraacetates kam, sondern das Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurde. Die wässerige Lösung gab mit Cyankalium und Alkohol die Isopurpursäurereaktion.

Es erfährt also die Glucosidbildung unter den gegebenen Verhältnissen demnach eine Einschränkung, daß sie durch anorganische Gruppen, welche den Säurecharakter erhöhen, in der Hinsicht beeinträchtigt wird, daß bei der Darstellung von Phenolglucosiden mit 2 Nitrogruppen sich noch das Tetraacetat, bei 3 Nitrogruppen jedoch auch dieses nicht mehr darstellen ließ.

Darstellung des *α*-Nitronaphtholglucotetraacetates und Nitronaphtholglucosids (1—4).

Nach dem Vorangehenden war es von Interesse, zu untersuchen, welchen Einfluß auf die Glucosidbildung der Ersatz des Benzols durch einen Naphthalinring ausübt. Es wäre naheliegend, daß mit Rücksicht auf die größere Acidität des Naphthols im Vergleich zu den Phenolen die Differenzen zwischen den Naphtholen und ihren Nitroderivaten bei der Glucosidbildung noch stärker hervortreten als bei den korrespondierenden Phenolderivaten. Die Polynitrophenole besitzen ja auch sonst eine gewisse Affinität zu den Naphtha-

linen, die nach den Untersuchungen von Saposchnikoff und O. Helwig und W. Rdultowski[22]) ein Gemisch beider Molekularverbindungen geben. Zu diesem Behufe wurde die Glucosidbildung beim α-Nitronaphthol (1—4) verfolgt. Dasselbe sind gelbe Nadeln vom Schmp. 164°. 3 g des Produktes wurden in eine 7%ige Lösung von 0.633 g NaOH oder 0.888 g KOH eingetragen. Zu dieser Lösung wurden 6.78 g Acetobromglucose in der gleichen Menge Aceton gelöst zugegeben und 12 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehengelassen. Eine Temperaturerhöhung beim Zusammenmischen fand nicht statt. Nach 12 Stunden wurde die Lösung im Vakuum eingeengt, wobei sich ein Öl oder bei starker Abkühlung eine dicke, dunkel gefärbte klebrige Masse ausschied. Nach Behandeln mit Tierkohle und Umkristallisieren aus heißem Alkohol wurden farblose nadelige Kristalle vom Schmp. 150—151° erhalten. Dieselben gaben mit $FeCl_3$ die Essigsäurereaktion, und nach langem Kochen mit HCl und Neutralisieren mit Fehling Reduktion, stellten sich somit als das erwartete Glucoacetylprodukt dar. Demselben würde die Formel



zukommen.

Dieses war leicht löslich in Chloroform und Bromoform, schwerer löslich in Methyl- und Äthylalkohol, unlöslich in Benzol und Wasser. Die Ausbeute betrug etwa 50% des verwendeten Nitronaphthols.

0.0764, 0.085 g Sbst.: 0.1551, 0.173 g CO_2; 0.0343, 0.363 g H_2O. — 0.125, 0.1046 g Sbst.: 3.1, 2.54 ccm N (18°, 744 mm).

$C_{24}H_{25}O_{12}N$. Ber.: C 55.49, H 4.81, N 2.7.
Gef.: C 55.36, 55.41, H 4.97, 4.7, N 2.79, 2.73.

Acetylgruppenbestimmung nach Wenzel: 0.1804, 0.1625 g Sbst. verbrauchten zum Zurücktitrieren der bei der Destillation vorgelegten 25 ccm $n/_{10}$ KOH 8.6, 9.6 ccm $n/_{10}$ HCl (Titer 1.32), woraus sich in beiden Fällen ein Gehalt an Acetylgruppen von 3.9 errechnet.

Molekulargewichtsbestimmung nach Beckmann: 0.0832, 0.1734 g in 64.01 g $CHBr_3$ gelöst. Depression: 0.0367, 0.0767°.

Ber.: Mol.-Gew. 519.
Gef.: Mol.-Gew. 506, 505.

Polarisation: 0.1347 g Sbst. in 30 g Chloroform gelöst (spez. Gewicht der Lösung 1.4636 bei 19°) im 2-dm-Rohr, Drehung — 0.87°.

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{-100 \cdot 0.87}{2 \cdot 0.449 \cdot 1.4636} = -66^0$$

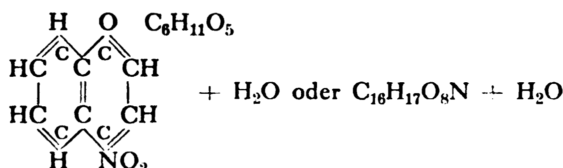
Es wurde nun zur Darstellung des Nitronaphtholglucosides geschritten. Dabei wurde angenommen, daß das Mononitronaphthol,

---

[22]) Saposchnikoff, O. Helwig und W. Rdultowski, Journ. phys. chem. Ges. 35, 1072.

wenn es auch einen stärkeren aciden Charakter als das Mononitrophenol aufweist, gleichwohl noch nicht zu den bereits erwähnten, von E. Fischer und Hermann Strauß seinerzeit ebenfalls konstatierten Schwierigkeiten beim Verseifen mit Alkalien Anlaß geben wird, weil der organische Säurecharakter in der Regel sich in milderer Form geltend macht. In der Tat konnte die Verseifung ohne Schwierigkeit durchgeführt werden. Es wurden 2.4 g Tetraacetat in 120 ccm frisch destillierten Methylalkohol suspendiert und in der bereits beschriebenen Weise über Natronkalk getrocknetes Ammoniakgas unter Eiskühlung bis zur vollkommenen Lösung eingeleitet, wozu ungefähr eine Stunde nötig war. Nach einer halben Stunde schied sich aus der eiskalten Lösung eine Kristallmasse aus. Es wurde noch 15 Stunden in der Eiskühlung stehengelassen und hierauf im Vakuum bis zur Trockene eingeengt. Die gelblichweißen Kristalle sind büschelförmig und konzentrisch geordnete Nadeln, die einen Schmp. von 214—215° zeigen, wobei sie sich zersetzen. Sie sind leicht löslich in Alkohol, schwer löslich in Wasser, unlöslich in Chloroform, Essigsäure und Benzol. Die Ausbeute betrug 28% des verwendeten Glucotetraacetates.

Bei der Elementaranalyse für den Körper



gaben:

0.0845, 0.09 g Sbst.: 0.1609, 0.1721 g CO_2; 0.0388, 0.0405 g H_2O. — 0.0863, 0.138 g Sbst.: 2.93, 4.65 ccm N (18°, 750 mm).

$C_{16}H_{17}O_8N+H_2O$.	Ber.:	C 52.03,	H 5.14,	N 3.79,
$C_{16}H_{17}O_8N$.	Ber.:	C 54.6,	H 4.84,	N 3.98.
	Gef.:	C 51.95, 52.1,	H 5.09, 5.0,	N 3.85, 3.82.

Aus diesen Verbrennungen geht hervor, daß das Glucosid mit einem Molekül Wasser kristallisiert, was auch durch die direkte Kristallwasserbestimmung festgestellt werden konnte.

0.1192, 0.1080 g Sbst. erlitten einen Gewichtsverlust bei 100° von 0.006, 0.0052.

Ber.: Wassergehalt 4.9%.
Gef.: Wassergehalt 5, 4.8%.

Molekulargewichtsbestimmung nach Eijkman mit der wasserfrei gemachten Sbst.: 0.051, 0.12 g in 9.9350 g Phenol gelöst. Depression: 0.11, 0.25.

Ber.: Mol.-Gew. 351.
Gef.: Mol.-Gew. 369, 367.

Polarisation: 0.246 g Sbst. in 20 g Alkohol gelöst (spez. Gewicht der Lösung 0.8938 bei 18°) im 2-dm-Rohr, Drehung — 1.62°.

$$[\alpha]_D^{18} = -73^0$$

Zur Feststellung, ob es sich um ein β-Glucosid, wie anzunehmen ist, handelt, wurde die Spaltung mit Emulsin versucht. Es erwies sich aber als widerstandsfähig gegen Emulsin, was offenbar auf seine geringe Löslichkeit im Wasser zurückzuführen ist; es ist dies eine Erscheinung, die auch E. Fischer und Burckhardt Helferich[19]) mit dem Cetylglucosid und der Glucosidoglycolsäure sowie E. Fischer und Konrad Delbrück[23]) beim Thiophenolglucosid beobachten mußten. Aus der Bildungsweise jedoch, sowie aus der starken Linksdrehung kann man aber auch so mit ziemlich großer Sicherheit die Zugehörigkeit zur β-Reihe ableiten.

Sämtliche neuen Körper reagieren neutral. Alkalische Kupfersulfatlösung wird von den Tetraacetaten erst nach dem Kochen mit Säuren reduziert; das Nitronaphtholglucosid reduziert aber schon beim Kochen mit Wasser. Auf Zusatz von verdünnter Eisenchloridlösung entsteht bei den Tetraacetaten beim Kochen entsprechend der Abspaltung der Essigsäure eine blutrote Färbung und dann ein rotbrauner Niederschlag. Mit Dimethylamin (Reaktion nach Korczynski[24]) geben: 1,2,5-Dinitrophenolglucotetraacetat eine schön blutrote, das 1,2,4-Dinitrophenolglucotetraacetat eine gelbe Färbung; Nitronaphtholglucotetraacetat eine gelbe, das Nitronaphtholglucosid schwach gelbe Färbung. Mit Eisenchlorid gibt das Nitronaphthol eine graugrüne Fällung, das Nitronaphtholglucosid rote Färbung.

W. Borsche und E. Bocker[25]) haben festgestellt, daß die Purpurreaktion nur dann eintritt, wenn mindestens zwei Nitrogruppen im Phenolmolekül vorhanden sind, dabei müssen diese sich in Metastellung zueinander befinden und wenigstens eine von ihnen dem Phenolhydroxyl benachbart sein. Es wurde demnach die Reaktion mit Cyankali und Alkohol mit dem 1,2,4- und 1,2,5-Dinitrophenolglucotetraacetat vorgenommen und in beiden Fällen die Purpurreaktion festgestellt. Auf diese Weise lassen sich die beiden Glucoacetate demnach nicht unterscheiden, dagegen ist es gelungen eine Reaktion aufzufinden, durch welche sowohl die beiden Phenole als auch die beiden sich von ihnen ableitenden Glucotetraacetate voneinander unterschieden werden können. Fügt man zu einer wässerigen oder alkoholischen Lösung eines Dinitrophenols oder des sich von ihm ableitenden Glucotetraacetates 3—5 Tropfen einer 1%igen Jod-Jodkaliumlösung und einige Tropfen einer 5%igen NaOH hinzu, so tritt bei den 1,2,5-Dinitroverbindungen eine purpurrote Färbung auf, während die 1,2,4-Verbindungen ungefärbt bleiben.

Zusammenfassung.

Aus den vorstehenden Untersuchungen ergibt sich demnach, daß sich durch Einwirkung von Acetobromglucose in Acetonlösung auf alkalische Dinitrophenollösung die Tetraacetate in guter Ausbeute darstellen ließen.

---

[23]) E. Fischer und Delbrück, Berl. Ber. 45, 1987.
[24]) A. Korczynski, Berl. Ber. 42, 167.
[25]) W. Borsche und Bocker, Berl. Ber. 37, 1843.

Es wurden auf diese Weise die Glucotetraacetate des 1,2,4- (Schmp. 168—169°) und des 1,2,5-Dinitrophenols (Schmp. 148—149°), ferner des 1,4-Nitronaphthols (Schmp. 150—151°) und das 1,4-Nitronaphtholglucosid (Schmp. 213—214°) erhalten. Das Nitronaphtholglucosid kristallisiert mit einem Molekül Wasser, welches bei 100° verlorengeht. Die Tetraacetate unterscheiden sich untereinander in bezug auf ihre Löslichkeit nur wenig und sind sämtlich durch ihre Unlöslichkeit in Wasser und Benzol ausgezeichnet. Die Glucotetraacetate des 1,2,4- und des 1,2,5-Dinitrophenols drehen rechts; das Tetraacetat und das Glucosid von 1,4-Nitronaphthol drehen links. In Übereinstimmung mit früher bei der Darstellung von Nitrophenolglucosiden gemachten Erfahrungen hat sich gezeigt, daß die verschiedene Stellung der NO_2-Gruppen bei der Tetraacetatbildung des 1,2,4- und 1,2,5-Dinitrophenols sich in der Weise äußert, daß sich bei letzterem dieselbe rascher vollzieht.

Entsprechend dem stärkeren acylartigen Charakter der Dinitrophenole ergaben sich nicht nur Schwierigkeiten beim Verseifen mit Alkalien, sondern es kam bei der versuchten Abspaltung der Acetylgruppen, auch bei Änderung des Verfahrens, zu einer Abspaltung des Zuckers und zur Zurückgewinnung des Ausgangsmaterials. Zwei Nitrogruppen, gleichviel ob sich dieselben in Meta- oder Parastellung zueinander befinden, verstärken also den sauren Charakter der Phenole bereits in dem Maße, daß es bei der Einwirkung von Alkalien auf die Glucotetraacetate zu einer totalen Hydrolyse kommt. Wird der elektronegative Charakter durch Einführung einer dritten Nitrogruppe noch verstärkt, so kommt es, wie bei der Pikrinsäure gezeigt werden konnte, überhaupt nicht einmal zu einer Tetraacetatbildung. Mit 3—5 Tropfen Jod-Jodkaliumlösung und einigen Tropfen NaOH versetzt, gab das 1,2,5-Dinitrophenol eine Purpurfärbung, das 1,2,4-Dinitrophenol keine Färbung; dieselben Reaktionen zeigten auch die Tetraacetate derselben.

Trotz des stärker sauren Charakters der Nitronaphthole gegenüber den korrespondierenden Nitrophenolen zeigt das α-Nitronaphthol (1—4) bei der Glucosidbildung im Verhalten keinen merklichen Unterschied im Vergleich zu den Nitrophenolen.

---

118. O. Zekert, Wien:

Das indische Opium.

Eingegangen den 11. Januar 1926.

Die Geschichte des Opiums im allgemeinen, ganz besonders aber die des indischen ist noch wenig bekannt. Vor allem sind es sprachliche Schwierigkeiten, die das Durchforschen dieses Gebietes erschweren.

Indisches Opium wird schon in den Veden des 8. und 9. Jahrhunderts genannt, unter anderen auch im Ayur-Veda Charakas.

Ob die Kenntnis der Opiumgewinnung von Persien aus nach Indien, durch mohammedanische Heere, gebracht wurde, oder ob

nicht doch das Opium schon viel früher den umgekehrten Weg gegangen ist, das ist eine noch unentschiedene Frage. Man nimmt heute an, daß die Inder das Opium ebenso wie das Quecksilber von den Arabern erhalten haben, und daß sich die Mohnkultur vorerst in Vorderindien festgesetzt hat. Darauf deuten ja auch die Bezeichnungen aphenaka, aphuka, aliphena für das arabische afiun hin.

Mehrere Forscher, die nach Indien kamen, berichten vom Opium. So Barbosa; dann Garcia da Orta, der 1534 die portugiesische Flotte nach Goa begleitete. Er schreibt in seinen „Coloquios dos simples e drogas" vom Gebrauch des Opiums in Indien. Später, im Jahre 1680, fand es auch Kämpfer in Indien als Genußmittel verbreitet.

In Ostindien blieb das Opiummonopol der mohammedanischen Herrscher bestehen, bis durch den Sieg Clives bei Plassey, 1757, die Besitzungen des Großmoguls an die Englisch-Ostindische Kompagnie übergingen. Hundert Jahre später, 1858, kam das Monopol infolge der Auflösung der Ostindischen Kompagnie an die Königin von England, die das bisherige System fast unverändert beibehielt.

Die Zeit der gewaltsamen Ausdehnung der Opiumausfuhr, vor allem nach China, fällt in die Epoche der Ostindischen Kompagnie; denn 1773 sandte diese einige kleine, aber stark bewaffnete Schiffe nach China, die das erste direkte Opiumgeschäft zwischen Indien und diesem Lande machten. Allerdings war das Opium noch als Heilmittel bezeichnet, wenngleich es schon als Genußmittel genommen wurde. 1780 stationierte die Kompagnie zwei Schiffe als Opium-Depots in der Larks-Bai bei dem noch heute portugiesischen Macao. Ein Jahr darauf wurden bereits 2800 Kisten dorthin gebracht. Der Bedarf war jedoch nicht so groß und so mußte denn neuer Absatz geschaffen werden, wozu die chinesischen Käufer ihr redlich Teil beitrugen. Das damit zielbewußt einsetzende Bestreben, aus dem Arzneimittel ein Genußmittel für die breiten Schichten zu machen, hat dem chinesischen Volke ein Laster eingeimpft, das zu beseitigen ihm nur mit äußerster Kraftanstrengung möglich sein wird.

Schon im Jahre 1793 werden die ersten Klagen laut. Einsichtige Chinesen verlangen die Entfernung der Lagerschiffe. Die Englisch-Ostindische Kompagnie kam dem Verlangen insofern nach, als sie das Depot von der Larks-Bai weg nach Whampoa bei Canton verlegte.

Im Jahre 1800 wurde die Einfuhr des Opiums durch China verboten, und sie blieb es bis 1860. In der ersten Zeit hörte die Übersendung von Opium nach Whampoa auf. Da aber der Mohnanbau in Indien nicht gleichzeitig eingestellt wurde und immer neues Opium auf den Markt kam, so trat notwendigerweise der Schmuggel an die Stelle des offenen Handels. Die Edikte der chinesischen Regierung konnten ebensowenig wie die Bitten und Drohungen den anwachsenden Schmuggel eindämmen. England-Indien fand immer wieder neue Wege, die Verbote zu umgehen.

1821 wurden die Schiffe von Whampoa nach der kleinen Insel Lintin zwischen der Mündung des Canton-Flusses und Macao ver-

legt. Damit war eine geeignete Basis für eine weitere Ausbreitung des indo-chinesischen Handels geschaffen. Diese Zeit ist aber auch deswegen von Bedeutung, weil man nun auf seiten der Verkäufer nicht mehr das Kommen der chinesischen Abnehmer abwartete, sondern mit den eigenen Handelsschiffen die chinesische Küste nordostwärts befuhr.

Im vierten Jahrzehnt des 19. Jahrhunderts kam es zu ernsteren Verwicklungen zwischen China und der Kompagnie, die schließlich zu dem Kriege von 1842, dem sogenannten ersten Opiumkriege, führten. Die Bezeichnung Opiumkrieg ist nur zum Teil richtig, da auch noch andere Handelsinteressen im Spiele waren. 1839 kommt es zur heroischen Tat des kaiserlichen Kommissars Lin, die aber, wie sich zeigen sollte, China mehr Unheil als Vorteil bringen sollte. Gegen 20000 Kisten Opium, von den Fremden unter dem Zwange der Lage abgeliefert, wurden vernichtet. Nicht zufrieden mit diesem Erfolge wurde noch durch ein kaiserliches Edikt aller Handel mit den Engländern verboten. Dies war der eigentliche Anlaß, der zum Kriege führte. Der Friedensvertrag von Nanking, August 1842, öffnete den Engländern fünf Häfen und brachte den Besitz der Insel Hongkong. Im Vertrage wurde aber des Opiums keine Erwähnung getan. Es blieb also nach wie vor Konterbande. China war zu ohnmächtig, um sich noch einmal gegen die neu einsetzende Opiumeinfuhr zu wehren. Es mußte zusehen, wie in den nächsten Jahren über 40000 Kisten Opium eingeführt wurden gegen 20000 Kisten in den Jahren vor dem Kriege. Der Aufstand der Taipings hatte einen weiteren Verfall der chinesischen Macht zur Folge. Im umgekehrten Maße stieg aber der Unwille der Patrioten gegen das Opium und alles Fremde überhaupt. Es waren die gleichen Motive, die gleichen Instinkte, die das chinesische Volk damals die Faust gegen die Eindringlinge, die Unterdrücker erheben ließ, wie heute.

England-Indien hatte in der Beschlagnahme des Schiffes „Arrow" (Oktober 1856), die gewiß ungesetzlich war, Anlaß gefunden, neuerdings die Feindseligkeiten gegen China zu eröffnen. War auch der indische Aufstand (1857) der energischen Handlung seitens Englands hinderlich, so gelang es doch, die chinesische Flotte zu vernichten und Canton zu erobern (Dezember 1857). Der Vertrag von Tientsin vom Juni 1858 konnte wegen eines „törichten Friedensbruches" seitens der Chinesen nicht unterzeichnet werden. Der Marsch wurde gegen Peking fortgesetzt, daß die Verletzung des Völkerrechtes mit der Zerstörung des kaiserlichen Sommerpalastes büßte. Der Vertrag von Tientsin wird im Vereine mit der „Convention von Peking" unterzeichnet (Oktober 1860).

Mit diesen Verträgen beginnt das Stadium des indo-britischen Opiumhandels, das bis zu dem Abkommen von Chefoo dauerte. Dem englisch-europäischen Verkehre wurden noch weitere sieben chinesische Häfen geöffnet. Die Engländer stellten auch diesmal bei den Verhandlungen das Verlangen, den Opiumhandel vertraglich zu regeln. Waren die Chinesen in Nanking (1842) noch stark genug, dieses Ansinnen abzuweisen, so konnten sie jetzt dem gemeinsamen Drucke

von England, Frankreich, Amerika und Rußland nicht widerstehen. Das Opium wurde ein Handelsartikel wie alle anderen. Die Einfuhrverbote wurden aufgehoben. Als einzige Entschädigung wurde ein Eingangszoll von 30 Taels pro Pikul zugestanden. Eine weitere Einschränkung zugunsten der Chinesen lag in der Bestimmung, daß die Fremden das Opium nur in den Häfen, nicht aber im Innern des Landes verkaufen durften. Mit dem Aufheben des Einfuhrverbotes war dem Opiumlaster Tür und Tor geöffnet. Wie sehr der Friede von 1860 nur vom materiellen Standpunkte diktiert wurde, zeigt seine Auswirkung. Schon 15 Jahre später, 1875, war die Ausfuhr von Indien nach China auf 85 454 Kisten im Werte von über 200 Millionen Mark gestiegen.

Nur wenige Zahlen, nicht lange Sätze, sollen das Urteil über die Handlungsweise von England-Indien sprechen.

1773: Der erste direkte Opiumhandel.
1781: Opiumeinfuhr 2800 Kisten.
1800: Einfuhrverbot durch China.
1805: Opiumeinfuhr 5000 Kisten.
1821: Übersiedlung nach Lintin.
1825: Opiumeinfuhr 12 000 Kisten,
1842: Erster Opiumkrieg,
1850: Opiumeinfuhr 50 000 Kisten,
1858: Friede von Tientsin,
1875: Opiumeinfuhr 85 000 Kisten.

„Über 50 Jahre hindurch hatte also die Ostindische Kompagnie nicht für ihre Untertanen, denen der Genuß streng untersagt blieb, sondern lediglich für China Opium gepflanzt, wohl wissend, daß diese Ware dort verboten und ihre Einfuhr mit den schwersten Strafen bedroht war, also mit der offenen Absicht, daß es dort eingeschmuggelt werde. Es war gar zu bequem, einen beträchtlichen Teil der für die Verwaltung Indiens nötigen Revenuen durch die Opiumschmuggler aus den chinesischen Taschen einsammeln zu lassen.“ (Th. Christlieb.)

Der Vertrag von Chefoo von 1876 und seine Ergänzung vom Jahre 1885 brachten wenig Änderung in das Verhältnis zwischen Indien und China hinsichtlich des Opiumhandels. Erst der britisch-chinesische Vertrag von 1907 befreite England von einem längst selbst vor Ethik und Moral als unhaltbar erkannten Vorteil.

Das indische Opium dient im Gegensatz zum türkischen und auch persischen fast ausschließlich als Genußmittel. Der beste Beweis dafür ist die Tatsache, daß Großbritannien das zu medizinischen Zwecken benötigte Opium nicht aus Indien, sondern aus der Türkei und aus Persien bezieht.

Für die Ausfuhr aus Indien besteht heute die Vorschrift, daß von dem Einfuhrlande ein Zeugnis für die medizinische Verwendung

des Opiums vorgelegt werde. Daß diese Bestimmung nicht geeignet ist, die Verwendung indischen Opiums zu nichtmedizinischen, also Genußzwecken auszuschließen, zeigen die Einfuhrziffern von Hongkong, Siam und Niederländisch-Ostindien. Niemand wird behaupten wollen, daß eines dieser Gebiete einen so großen medizinischen und pharmazeutischen Bedarf an Opium hätte.

Ebensowenig einwandfrei wie die Ausfuhr ist auch die Opiumgewinnung durch die Bevölkerung in Indien. Auch darin entsprechen die tatsächlichen Verhältnisse wohl dem Wortlaut, nicht aber dem Sinne des Gesetzes.

Die indischen Produktionsgebiete.

Das Hauptgebiet der indischen Opiumkulturen ist am mittleren Ganges gelegen und erstreckt sich ungefähr vom 78. bis zum 87. Längengrad, vom 21. bis zum 25. Breitengrad. Es umfaßt die Gebiete von Benares und von Behar, deren Produkte als bengalisches Opium zusammengefaßt werden.

Daran schließt sich im Westen ein Gebiet, dessen Erträgnisse als Malwaopium bezeichnet werden. Der Bereich des Malwaopiums zerfällt in den von Rajputana und Zentralindien. Eine selbständige Stellung nehmen die Provinzen von Baroda und der Pandschab ein. Das Opium Indiens zerfällt also den verschiedenen Gegenden entsprechend in das bengalische Regierungsopium, in das Malwaopium, das Opium des Barodastaates und das aus dem Pandschab.

Bengalen als Opiumprovinz liegt zum größten Teil zwischen dem Ganges und dem Himalaja, zum kleineren Teil südlich des Stromes. Es zerfällt in zwei Agenturen, in die östliche kleinere Beharagentur mit Patna als Hauptort und in die größere westliche Benaresagentur mit Ghazipur als Mittelpunkt. Südlich des Ganges wird Opium bei Rhamghur, Monghyr und Bagalpur gewonnen.

Der Anbau des Mohnes und die Herstellung des Opiums sind für dieses Gebiet durch den Akt 13 von 1857 und durch den Akt 1 von 1911 geregelt. Die Opiumgewinnung ist ein Monopol der indischen Regierung, das sich vom Anbau des Mohnes über die Gewinnung des Opiums bis zur Ablieferung desselben in die Regierungsfaktorei erstreckt.

Zur Verwaltung des Monopols ist eine Reihe von Beamten angestellt, die dem Agenten der Regierung untersteht und die Verbindung zwischen dem Pflanzer und der Monopolverwaltung herstellt. Die Erlaubnis, Mohn anzubauen, ist an eine Lizenz gebunden. Der Bauer ist verpflichtet, das ganze von ihm gewonnene Opium zu einem von der Regierung jeweils festgesetzten Preis an seine Agentur zu liefern.

Im Jahre 1894 war der Preis pro Seer ($2^2/_{35}$ Pfund) 6 Rupien, 1913 7 bis 8, 1916 9, 1920 11, 1921 15 Rupien.

Das Rohopium wird in den Monaten März, April oder Mai in die Übernahmestellen der Agentur gebracht, dortselbst gewogen und

auf seine Reinheit geprüft. In der Regierungsfaktorei wird das dort gesammelte Bengalopium zu drei Sorten verarbeitet:

a) Ausfuhropium,
b) Verbrauchsopium,
c) medizinisches Opium.

Der Menge nach ist das letzte das geringste. Von dem Verbrauchsopium ist später noch die Rede. Für die internationale Opiumfrage ist das Ausfuhropium von größter Bedeutung, wenngleich die Menge desselben stetig sinkt.

Der Vorgang beim Verkaufe des indischen Regierungsopiums ist kurz folgender: Alljährlich wird in Kalkutta, dem Versteigerungsort für das indische Opium, eine Liste veröffentlicht, welche die Mindestzahlen der in jedem Monate des kommenden Jahres zum Verkaufe gelangenden Kisten enthält. Die Versteigerungen werden Monat für Monat von der Regierung geleitet.

Die folgenden Tabellen zeigen erstens die Zahl der Kisten Opium, die in den beiden Agenturen Behar und Benares von 1873 bis 1882 hergestellt wurden:

Jahr	Behar	Benares	Summe
1873	30 771	19 512	50 283
1874	33 936	25 068	59 004
1875	32 702	23 146	55 848
1876	38 108	34 109	72 217
1877	35 575	36 027	71 602
1878	19 003	26 135	45 138
1879	33 108	22 483	55 591
1880	34 453	22 028	56 581
1881	27 407	26 884	54 291
1882	28 379	28 548	56 927

Zweitens die Zahlen der in den bengalischen Regierungsfaktoreien hergestellten Kisten von Ausfuhropium:

1920 . . . 5800, 1921 . . . 7500, 1922 . . . 9000.

Die Menge des erzeugten Verbrauchsopiums war:

1913	8307	Kisten	1918	8512	Kisten
1914	8943	„	1919	7289	„
1915	8391	„	1920	7074	„
1916	8732	„	1921	5628	„
1917	8567	„			

Die Gesamterzeugung der vereinigten Provinzen betrug im Jahre 1920 1 818 480 Pfund, 1921 1 949 761 Pfund und 1922 1 954 656 Pfund.

M a l w a o p i u m. Das Gebiet des Malwaopiums umschließt die Staaten der Rajputanaagentur und Zentralindiens. Hier wurde zuerst auf indischem Boden Opium gewonnen. Die Regierung kontrolliert

im Bereich des Malwaopiums weder den Anbau des Mohnes, noch die Gewinnung des Opiums, noch auch dessen örtlichen Verbrauch. Vor dem Jahre 1912 ist alljährlich eine bestimmte Menge des Malwaopiums über Bombay nach China ausgeführt worden. Diese Ausfuhr hat infolge eines Abkommens zwischen der indischen und der chinesischen Regierung am 1. Januar 1914 aufgehört. Die Menge des hier gewonnenen Opiums ist nur schätzungsweise bekannt.

Baroda, Pandschab. In Baroda ist die Erzeugung von Opium zum Verbrauche im Staate gestattet. Im Pandschab werden die von einer behördlichen Bewilligung abhängigen Anpflanzungen seitens der Regierung nicht kontrolliert. Auch besteht keine Verpflichtung, das gewonnene Opium abzuliefern.

Von Interesse sind auch die Zahlen, die ein Bild von der Größe der Anbauflächen für Mohn in Indien geben. Es wird häufig von den Gegnern des Opiums darauf hingewiesen, daß durch den Anbau von Mohn zwecks Opiumgewinnung wertvolles Land für die Ernährung verlorengehe. Es ist eine nicht zu leugnende Tatsache, daß bei den Hungersnöten, von denen Indien heimgesucht wurde, gerade die an sich so fruchtbaren Opiumgebiete am ärgsten mitgenommen worden sind. Ein Flugblatt aus dem Jahre 1788 gibt den Gesamtumfang der in Indien zur Opiumgewinnung bebauten Fläche mit $1^1/_2$ Millionen Acres an. Seither ist diese Zahl auf ungefähr 550 000 Acres im Gangestale und ungefähr 100 000 Acres in Zentralindien gesunken. Wie sehr auch in dieser Hinsicht die Zahlen schwanken ist für die Eingeborenenstaaten aus folgender Zusammenstellung zu ersehen:

1912	71 983 Acres	1916	10 568 Acres
1913	47 143 „	1917	46 441 „
1914	12 277 „	1918	58 341 „
1915	15 320 „	1919	24 871 „

Das unter Anbau stehende Gebiet in den vereinigten Provinzen betrug:

1797	592 232 Acres	1895	513 000 Acres
1872	515 000 „	1896	519 000 „
1883	505 843 „	1897	562 000 „
1884	565 246 „	1898	540 000 „
1885	594 921 „	1899	564 000 „
1886	562 052 „	1900	613 000 „
1887	536 607 „	1901	595 000 „
1888	459 864 „	1902	582 807 „
1889	482 557 „	1903	642 831 „
1890	501 019 „	1904	587 140 „
1891	460 664 „	1905	654 928 „
1892	454 156 „	1917	207 010 „
1893	474 000 „	1918	177 123 „
1894	485 000 „	1919	154 621 „

Was den Verbrauch des Opiums in Indien betrifft, so ist er zwar durch das Monopol und durch ein Verbot eingeschränkt, doch können

beide nicht verhindern, daß die mit der Opiumgewinnung beschäftigten Arbeiter einen geringen Teil der Produktion verbrauchen. Es sei hier darauf hingewiesen, daß die Eingeborenen Indiens das Opium im Gegensatz zu den Chinesen essen oder in Form eines Auszuges trinken. Zum Verkaufe an die in Indien lebenden Chinesen wird, wie schon oben erwähnt wurde, ausschließlich bengalisches Verbrauchsopium zugelassen, das sich erst nach einer weiteren Bearbeitung zum Rauchen eignet.

Das indische Opium. In Indien wird der weißblühende Mohn (papaver somniferum var. album) angebaut. Die Saat fällt zwischen den 1. und 15. November; die Mohnblüte in den Monat Februar. Sind die Blumenblätter abgefallen, so werden die Mohnköpfe mit einem Messer, das Naschtar genannt wird, geritzt. Dieses Instrument besteht aus drei bis fünf Klingen, die voneinander 1½ mm entfernt sind. In der Zeit vom Ende Februar bis Ende März werden die Kapseln 2- bis 6mal an Nachmittagen geritzt, und zwar von unten nach oben. Der ausgetretene Saft wird am nächsten Morgen eingesammelt. Das in irdenen Gefäßen aufbewahrte Opium wird in die Faktorei gebracht, wo es zu einer bestimmten Konsistenz eingedickt und schließlich zu Kugeln von 1½ bis 2 kg Gewicht geformt wird. Dies geschieht auf die Weise, daß „man in metallenen, halbkugeligen Hohlformen zunächst aus abgefallenen Mohnblumenblättern unter Zuhilfenahme von Rückständen bei der Opiumerzeugung als Klebemittel eine dicke Hülle in Gestalt einer hohlen Halbkugel anfertigt und in diese dann die schwarze weiche Opiummasse hineindrückt. Zwei solche mit der Opiummasse vollständig ausgefüllte Halbkugeln werden dann aufeinandergelegt und so zu einer regelrechten Kugel vereinigt, welche schließlich noch mehrere Lagen von zusammengeklebten Blumenblättern als gemeinsame abschließende äußerste Umhüllung erhält. Die fertigen Kugeln werden, nachdem sie auf Hürden getrocknet wurden, in gefächerten Kisten, mit Mohnstreu bedeckt, zum Export vorbereitet."

Der Morphiumgehalt des indischen Opiums ist niedriger als der des persischen oder türkischen Opiums. Er schwankt zwischen 2.77 und 7.75%.

Die Klassifikation des indischen Opiums erfolgt nach Tschirch auf Grund des Gehaltes an wasserfreiem Opium.

Buitengewoon . . .	82	Grad und höher,
Bala Bashi Durawal .	79—81	„
Bala Durawal . . .	76—78	„
Durawal	73—75	„
Awal	70—72	„
Doem	67—69	„
Saem	64—66	„
Chanarum	61—63	„
Punjum	58—60	„
Shuihum	55—57	„
Huftum	52—54	„
Pani amez	51 und weniger Proz. wasserfreies Opium.	

Rohopium.

Jahr	Erzeugung kg	Ausfuhr Bengalen Kisten	Ausfuhr Malwa Kisten	Ausfuhr Indien kg	Ausfuhr Indien Kisten	Ausfuhr Wert £	Ausfuhr G	Ausfuhr nach
1822	—	3 298	2 278	—	—	—	—	China
1823	—	3 918	3 855	—	—	—	—	"
1824	—	3 360	5 535	—	—	—	—	"
1825	—	5 960	6 063	—	—	—	—	"
1826	—	3 810	5 563	—	—	—	—	"
1827	—	6 570	5 605	—	—	—	—	"
1828	—	6 650	4 505	—	—	—	—	"
1829	—	4 903	7 709	—	—	—	—	"
1830	—	7 443	8 099	—	—	—	—	"
1831	—	5 672	12 588	—	—	—	—	"
1832	—	6 815	9 333	—	—	—	—	"
1833	—	7 598	14 007	—	—	—	—	"
1834	—	7 808	11 715	—	—	—	—	"
1835	—	10 207	11 678	—	—	—	—	"
1836	—	14 851	15 351	—	—	—	—	"
1837	—	12 606	21 427	—	—	—	—	"
1838	—	19 600	14 773	—	—	—	—	"
1839	—	18 212	21 988	—	—	—	—	"
1840	—	—	—	—	17 839	—	—	"
	—	—	—	—	11 593	—	—	Straits Sttl.
1850	—	—	—	—	51 000	5 973 000	G	
	—	—	—	—	48 030	—	—	China
	—	—	—	—	4 010	—	—	Straits Sttl.
1851	—	—	—	—	52 000	5 459 000	G	
1852	—	—	—	—	60 000	6 515 000	G	
1853	—	—	—	—	61 000	7 034 000	G	
1854	—	—	—	—	67 000	6 437 000	G	
1860	—	—	—	—	59 379	—	—	China
	—	—	—	—	3 621	—	—	Straits Sttl.
1861	—	—	—	—	61 012	—	—	China
	—	—	—	—	5 240	—	—	Straits Sttl.
1862	—	—	—	—	75 331	—	—	China
	—	—	—	—	6 815	—	—	Straits Sttl.
1863	—	—	—	—	62 025	—	—	China
	—	—	—	—	8 806	—	—	Straits Sttl.
1864	—	—	—	—	75 932	—	—	China
	—	—	—	—	8 484	—	—	Straits Sttl.
1865	—	—	—	—	76 863	—	—	China
	—	—	—	—	11 576	—	—	Straits Sttl.
1866	—	—	—	—	70 353	—	—	China
	—	—	—	—	4 478	—	—	Straits Sttl.
1867	—	—	—	—	79 655	—	—	China
	—	—	—	—	7 484	—	—	Straits Sttl.

Rohopium.

Jahr	Erzeugung kg	Ausfuhr Bengalen Kisten	Malwa Kisten	Indien kg	Indien Kisten	Wert £	G	nach
1868	—	—	—	—	87 139	—	G	
	—	—	—	—	68 665	—	—	China
	—	—	—	—	6 281	—	—	Straits Sttl.
1869	—	—	—	—	74 955	—	G	
1870	—	—	—	—	88 683	—	G	
1902	—	—	—	—	67 531	5 681 000	G	
1903	—	—	—	—	—	6 385 000	G	
1904	—	—	—	—	73 639	6 385 000	G	
	—	—	—	—	55 046	—	—	China
	—	—	—	—	14 134	—	—	Straits Sttl.
1905	—	—	—	—	66 861	—	G	
	—	—	—	—	51 984	—	—	China
	—	—	—	—	12 255	—	—	Straits Sttl.
1906	—	—	—	—	62 934	—	G	
	—	—	—	—	48 011	—	—	China
	—	—	—	—	12 368	—	—	Straits Sttl.
1907	—	—	—	—	66 274	—	G	
	—	—	—	—	50 590	—	—	China
	—	—	—	—	12 953	—	—	Straits Sttl.
1908	—	—	—	—	63 760	—	G	
	—	—	—	—	47 749	—	—	China
	—	—	—	—	13 195	—	—	Straits Sttl.
1909	—	—	—	—	—	6 233 000	—	
1910	—	—	—	—	—	6 209 000	—	
1918	—	—	—	—	14 828	—	G	
1919	—	—	—	—	12 231	—	G	
	—	—	—	—	1 150	—	—	Japan
	—	—	—	—	20	—	—	Formosa
1920	1 134 766	—	—	—	10 522	—	G	
	—	—	—	12 364	—	—	—	Br.-N.-Borneo
	—	—	—	40 320	—	—	—	Macao
	—	—	—	8 776	—	—	—	Formosa
	—	—	—	65 527	—	—	—	Hongkong
	—	—	—	172 932	—	—	—	Niedl.-Ostind.
	—	—	—	117 200	—	—	—	Indochina
	—	—	—	—	3 000	—	—	Straits Sttl.
	—	—	—	—	1 700	—	—	Siam
	—	—	—	—	900	—	—	Japan
1921	884 371	—	—	—	9 770	—	G	
	—	—	—	120 700	—	—	—	Siam
	—	—	—	5 115	—	—	—	Ceylon
	—	—	—	26 297	—	—	—	Hongkong
	—	—	—	218 909	—	—	—	Straits Sttl.
	—	—	—	—	150	—	—	Japan
	—	—	—	117 344	—	—	—	Niedl.-Ostind.

Rohopium.

Jahr	Erzeugung kg	Ausfuhr						
		Bengalen Kisten	Malwa Kisten	Indien kg	Indien Kisten	Wert £	G	nach
1922	886 632	—	—	—	8 128	—	G	
	—	—	—	3 637	—	—	—	Japan
	—	—	—	4 364	—	—	—	Br.-N.-Borneo
	—	—	—	3 268	—	—	—	Ceylon
	—	—	—	9 867	—	—	—	Formosa
	—	—	—	1	—	—	—	Großbritann.
	—	—	—	9 454	—	—	—	Hongkong
	—	—	—	111 155	—	—	—	Niedl.-Ostind.
	—	—	—	113 600	—	—	—	Siam
	—	—	—	127 159	—	—	—	Straits Sttl.
	—	—	—	—	2 075	—	—	Indochina
1923	—	—	—	111 000	—	—	—	Siam
	—	—	—	300	—	—	—	Frankreich
	—	—	—	—	2 700	—	—	Indochina
	—	—	—	—	2 325	—	—	Straits Sttl.
	—	—	—	—	900	—	—	Niedl.-Ostind.
	—	—	—	—	396	—	—	Persien
	—	—	—	—	245	—	—	Macao
	—	—	—	—	240	—	—	Hongkong
	—	—	—	—	179	—	—	Br.-N.-Borneo
	—	—	—	—	100	—	—	Japan

Nach „Calcutta Monthly Commercial Guide" wurden in den ersten fünf Monaten des Jahres 1924 folgende Mengen Opium aus Indien ausgeführt.

nach:	Januar	Februar	März	April	Mai	Juni	
Brit.-Borneo .	7	7	7	7	7	7	Kisten
Indochina . .	200	200	110	—	135	200	„
Macao	—	100	—	—	—	—	„
Siam	—	—	200	—	200	200	„
Persien	—	—	196	—	—	50	„

Im Jahre 1920 wurden nach Indien 448 kg Morphium eingeführt; da von dieser Menge 341 kg wiederausgeführt wurden, so verblieben 107 kg für den Verbrauch im Lande.

Ceylon.

Der Verbrauch auf Ceylon an Rauchopium ist verhältnismäßig groß; nach Sir Jordan 1 Pfund pro Kopf im Jahr. Campbell führt diese Ziffer darauf zurück, daß alljährlich eine sehr beträchtliche Zahl „von Kulis, die Opium verbrauchen", nach Ceylon kommen, dort zu Erntearbeiten verwendet werden und dann wieder nach Indien zurückkehren.

Trotzdem ist ein Sinken des Umsatzes sowohl von Eßopium als auch von Rauchopium zu verzeichnen.

	1920	1921
Eßopium . . .	2705 kg	2437 kg
Rauchopium . .	324 kg	307 kg

Diese Verringerung im Verbrauch ist einerseits auf eine Durchsicht der Verzeichnisse der Raucher und eine Verringerung der zum Kaufe gestatteten Menge, andererseits auf den natürlichen Abgang von eingetragenen Rauchern durch den Tod zu erklären. 1909 wurde für Ceylon gesetzlich festgelegt, daß Lizenzen, die zum Opiumverkauf berechtigen, nach ihrem Erlöschen nicht mehr erneuert werden. Die Opiumverbraucher erhalten dann ihr zugemessenes Quantum in der nächsten Apotheke. (Hischmann.)

Birma.

Der Anbau des Mohnes zur Opiumgewinnung, die Bereitung von Rauchopium, und der Handel damit sind in Birma, seit es unter englischer Herrschaft steht (1886) verboten. Nur ein kleiner Streifen Landes, der an die chinesische Provinz Yunnan grenzt, ist ausgenommen.

Dieses Sondergebiet zerfällt nach den Mitteilungen von Campbell wieder in drei Teile. Im ersten hat die indische Regierung, da er unter ihrer Kontrolle steht, den Mohnanbau in jüngster Zeit untersagt. Im zweiten Abschnitt, in dem eingeborene Beamte die britischen Interessen vertreten, wurde eine fortschreitende Kontrolle des Verbrauches und der Erzeugung von Opium eingeführt, die auf eine gänzliche Beseitigung beider hinzielt. Die dritte schwer zugängliche Region wird von unabhängigen Stämmen, die völlig ohne Einfluß seitens der indischen Regierung leben, bewohnt. Hier wird ebenfalls Mohn angebaut, aber, wie man glaubt, in nicht sehr großen Mengen.

Von den beiläufig 13 Millionen Einwohnern sind derzeit nur gegen 5000 als Raucher eingetragen.

Praktisch-pharmazeutischer Teil.

Willy Wobbe: Spezialitäten und Geheimmittel.

Arsen-Duploferrin

der Firma Johann A. Wülfing, Fabrik pharmazeutischer Präparate, in Berlin SW 48, ist eine Mischung von dem seit etlichen Jahren im Handel befindlichen Duploferrin („Eisennucleinat-Natriumcitrat-Albumose“) mit arsenigsaurem Kalium. Das Erzeugnis, das auf ärztlichen Wunsch anstatt des Duploferrins in den Handel gelangt, enthält in der Tablette (0.4 schwer) 1 mg arsenige Säure, 6,5 mg Eisen und 5 mg Nucleinsäure.

Im Handverkauf darf Arsen-Duploferrin nicht abgegeben werden.

Bacteriton

der Firma Tutogen-Laboratorium in Dresden-Zschachwitz, ist eine desinfizierende Pinselflüssigkeit, ohne Farbe und fast ohne Geruch und von adstringierender Wirkung. Nach Angabe der Firma handelt es sich um die Lösung eines Oxychinolinderivates und eines Phenolderivates in hochmolekularem Alkohol.

Brom-Nervacit

von Apotheker A. Herbert in Wallau bei Wiesbaden, wird als „Nervenheilmittel von hervorragender Wirksamkeit“ angekündigt. Als Bestandteile werden auf dem Flaschenschild angegeben: „Kal. bromat. 5%, Natr. phosph. 0.1%, Naphodyl 1%, Extr. Valer. com. D 10, Spiritus 9%, Sacchar. et Sacchar. lost. Aromat.“

Calacsan-Bonbons und Calacsan-Trinksalz

der Firma Dr. H. Sander & Co., Aktiengesellschaft, Chemische Fabrik in Emden F., sind für die Kalktherapie bestimmte Zubereitungen, die nach Angabe der Firma Kalk und Phosphor an organische Säuren gebunden, enthalten.

Cautus-Gurgeltabletten

der Firma Dr. H. Sander & Co., Aktiengesellschaft, Chemische Fabrik in Emden F., sind ein keimtötendes Gurgelmittel. Sie bestehen aus reinem löslichen Calciumhypochlorit mit einem Gehalt von 80% wirksamem Chlor.

Esjodin

der Firma Dr. Scheel, Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium Brunsbüttelkoog in Brunsbüttelkoog, über das im vorigen Jahrgange, S. 544, berichtet wurde, ist, wie die Firma mitteilt, in seiner Zusammensetzung abgeändert worden. Esjodin 1 enthält 1‰ Sulfur jodatum, Esjodin 2 enthält 1‰.

Außerdem kommt ein Esjodin compositum in den Handel, das außer Jodschwefel Hydrargyrum bijodatum 1‰ und 0.5‰ Podophyllin enthält.

Alle Esjodine enthalten als Adjuvans und zur Verhinderung von Jodismus „Calcium phosph. citr." (? Berichterstatter).

Esjodin compositum darf nur auf ärztliche Verordnung abgegeben werden.

Fellap

der Fellap-Gesellschaft in München, ist ein Mittel gegen Gallensteine. Es enthält laut Angabe der Firma Yatren, Salicylsäure, Seife, Menthol und Crocin.

Gallin

der Firma Pharmazeutisches Laboratorium A. Geisendörfer in Mainz, ist ein Gallensteinmittel in Perlform, „das aus Stoffen, welche einer naturgemäßen Heilmethode entsprechen," hergestellt sein und „weder Morphium noch Opium noch andere den Darm reizende Mittel" enthalten soll. Weitere Angaben über die Bestandteile des Mittels werden in den Ankündigungszetteln der darstellenden Firma nicht gemacht.

Haemasal

der Firma Dr. med. F. Schultheiß G. m. b. H., Berlin W 35, ist ein mit großem Aufwand von Druckerschwärze angepriesenes Mittel gegen alle möglichen Krankheitsanzeichen. Es sind Tabletten, die nach Angaben des Ankündigungszettels folgende Bestandteile enthalten: „Lecithin, Faex. medicin. praep., Album. lact., Album. Ovi, Sacch. alb., Sacch. lact., Ferr. oxydat sacch., Tart. depur., Calc. lact., Calc. phosphor., Calc. fluorat., Calc. hypophosph., Magn. usta, Acid. silic., Amylum, Cacao, Aromatica".

Indrovisal

der Firma F. Hunnius Erben, Laboratorium für medizinische Präparate, in Hildburghausen, besteht nach der „Analyse", welche die Firma bekanntgibt, aus „Kieselsäure 0.1, Magnesiumsulfat 2.3, Kolanuß 0.8, Magnes. Peroxyd 15% 1.1, Natriumchlorid (sic!) 0.8, Kaliumtartrat 0.6, Natriumsulfat 1.2, Eisensaccharat 1.5, Natriumbicarbonat 0.9, Calciumphosphat 0.7". Das Mittel wird empfohlen als Vorbeugungsmittel gegen Arterienverkalkung und frühzeitige Alterserscheinungen, ferner als „Nerven- und Körper-Aufbausalz, Auffrischungs- und Anregungsmittel", angepriesen.

Inkretan

der Chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H. in Hamburg 26, wird als „bromiertes Schilddrüsen-Hypophysen-Präparat mit konstantem Wirkungswert" bezeichnet. Es soll gegen Fettsucht angewandt werden, und die Behandlung unbedenklich sein, „weil durch Einstellung des Schilddrüsenanteils nach dem Jodgehalt und Innehaltung der Dosierungsangaben Überdosierungen vermieden werden."

Jede Inkretan-Tablette enthält 0.0002 spezifisch gebundenes Jod, was dem Jodgehalt in durchschnittlich 0.16 Trockensubstanz = 0.6 Frischgewicht der Schilddrüse eines normal ernährten jungen Hammels entspricht.

Molkur-Präparate

der Firma Molkur-Versand Karl Steinle in Leipzig, werden nach besonderem Verfahren durch Eindampfen der Molke der Kuhmilch gewonnen. Es kommen Molkur-Serum, Molkur-Saft und Molkur-Paste in den Handel.

Molkur-Serum und -Saft sollen bei Skrofulose, Rachitis, Tuberkulose, Grippe, Asthma und dergleichen angewendet werden, und zwar ersteres tropfenweise, letzterer eßlöffelweise.

Die Molkur-Paste soll bei offenen Wunden, Schrunden, Geschwüren, Flechten usw. Anwendung finden.

Oophorin

der Firma Dr. Freund & Dr. Redlich in Berlin-Adlershof, wird neuerdings, wie die Firma mitteilt, nach einem neuen Verfahren, das dem heutigen Stande der Wissenschaft Rechnung trägt, hergestellt. Es kommt unter dem alten Namen, aber in Blechpackung im Fensterkarton in den Verkehr, und zwar als 0.3 bzw. 0.5 schwere Tabletten.

Das bisher in Karton-Packung gelieferte Erzeugnis bleibt vorläufig ebenfalls im Handel und auf besonderen Wunsch weiter als „Oophorin alt in Karton-Packung" geliefert.

Optokolan

der Firma Chemosan-Hellco Aktiengesellschaft in Troppau-Komorau, soll bei Blutarmut und Schwächezuständen angewandt werden. Laut Angabe der Firma enthält es Malzextrakt, Lecithinalbuminat, glycerinphosphorsaures Calcium, Eisen-Chinincitrat, Kolaextrakt und Trockenmilch.

Orchimbin

der Firma „Sanabo-Chinoin" Fabrik chemisch-pharmazeutischer Produkte, G. m. b. H., Wien I, sind Tabletten, die gegen Impotenz, sexuelle Neurasthenie, Ejaculatio praecox, Anaemie, dann bei Arteriensklerose, Asthma, Angina pectoris usw. gebraucht werden sollen. Das Mittel besteht aus den wirksamen Bestandteilen der Hoden mit einem Zusatz von Yohimbin, und zwar enthält jede Tablette 0.0025 salzsaures Yohimbin und 0.3 frische Drüsensubstanz.

Polyhormon masculinum

der Firma „Sanabo-Chinoin" Fabrik chemisch-pharmazeutischer Produkte, G. m. b. H., Wien I, kommt in Form von Tabletten und Lösung für subcutane und intramusculäre Injection in den Handel. Es handelt sich um ein Erzeugnis aus tie-

rischen Hoden, dem Hypophysen-, Nebennieren- und Schilddrüsensubstanz zugesetzt ist. Als Anwendungsgebiet kommen hypophysäre Fettsucht, Dystrophia adiposo genitalis und solche Fälle in Betracht, wo hypophysäre Dysfunktion vorzuliegen scheint.

Summasil

der Chemischen Fabrik „Norgine" Dr. Victor Stein in Prag und Aussig a. d. E. ist ein Mittel zur Dauerbehandlung von Herz- und Nierenerkrankungen. Nach Angaben der darstellenden Firma enthält das in Form von Lösung und Stuhlzäpfchen in den Handel gelangende Erzeugnis die Gesamtglykoside der Meerzwiebel, die in natürlichem Verhältnis physiologisch eingestellt sind, so daß (bei der Lösung) 1 ccm 1000 F. D. S. enthält.

Tetraphorin

der Firma Dr. Freund & Dr. Redlich, Berliner Fabrik organotherapeutischer Präparate, in Berlin-Adlershof, enthält die nach dem neuesten Verfahren hergestellten Extrakte aus Uterus, Placenta, Hypophyse und Nebenniere. Es soll bei verminderter Funktion der Genitalien, klimakterischen Beschwerden, Amenorrhöe, Dysmenorrhöe, Frigidität und Asthenie gebraucht werden. Es handelt sich um eine in Ampullen abgefüllte Flüssigkeit, die unter die Haut eingespritzt wird.

Viviferrin

der Firma Chemisch-pharmazeutische Fabrik Neopon, Berlin O 122, ist ein flüssiges Lecithin-Eisenmittel, das bei Anämie und Chlorose Anwendung finden soll.

Verzeichnis der aufgenommenen Spezialitäten und Geheimmittel

Bücherschau.

Die Methoden der organischen Chemie. Von Prof. Dr. J. Houben. 1. Band: Allgemeiner Teil. 3. Auflage. Leipzig 1925. Verl. G. Thieme. Berichterstatter: Rosenmund, Kiel, 1340 Seiten, Preis 66 M.

Nachdem der erste Band „der Methoden“ kurz nach seinem Erscheinen völlig vergriffen war, ergab sich die Notwendigkeit einer dritten Auflage. Der neuerschienene erste Band ist gründlich umgearbeitet und um mehrere Kapitel „Interferometrie, Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration und Bestimmung organischer Molekülverbindungen mit Hilfe der thermischen Analyse“ vermehrt. In der jetzigen Form dürfte die gründlichste und reichhaltigste Bearbeitung der allgemeinen chemischen Methodik vorliegen, der erste Band ist im Gegensatz zu den folgenden Bänden des Sammelwerks nicht lediglich auf die Bedürfnisse des Organikers zugeschnitten, sondern er ist für jeden, der chemische und chemisch-technische Arbeiten auszuführen hat, unentbehrlich. So findet insbesondere der Pharmazeut zahlreiche wichtige Kapitel, welche ihn nicht nur bei der Ausführung der althergebrachten Untersuchungsmethoden eingehend belehren, sondern ihn auch in die modernste Untersuchungstechnik einführen. Die Frage, ob ein neuerschienenes Arzneimittel eine chemische Verbindung oder ein Gemisch darstellt, ist oft in den Spalten der pharmazeutischen Fachliteratur heftig hin und her diskutiert worden. Die thermische Analyse, welche auf die Bestimmung von Schmelz-, Kristallisations- bzw. Auftautemperaturen hinausläuft, gibt hier für den Pharmazeuten neue Untersuchungsmethoden, welche der Entscheidung dieser Frage dienen. Auch andere wichtige Untersuchungsmethoden, wie Dialyse und Ultrafiltration, Capillar- und Adsorptionsanalyse, Bestimmung der Viscosität und der Wasserstoffionenkonzentration werden sich an Hand der klaren Darstellung leichter in den Laboratorien einbürgern. Daß außer den genannten Methoden auch andere, wie Schmelz- und Siedepunktsbestimmung, Destillation, Filtrieren, Trocknen, Fällen, Klären, Extrahieren und viele andere mehr mit seltener Ausführlichkeit behandelt sind, bedarf kaum der Erwähnung.

Handbuch der praktischen und wissenschaftlichen Pharmazie. Unter Mitwirkung erster Fachgenossen herausgegeben von Geh. Reg.-Rat Professor Dr. H. Thoms, Direktor des Pharmazeutischen Instituts der Universität Berlin. Lieferung 13, Band 3, Bogen 71 bis Schluß. Wien-Berlin 1926, Verlag von Urban und Schwarzenberg.

Mit obiger Lieferung schließt der dritte Band des hervorragenden Werkes ab. Er enthält in seinem zweiten Teile folgende Arbeiten: Der Boden und die Bodenuntersuchung, von J. Stoklasa und E. G. Doerell, Prag; Düngemittel und Abraumsalze, von L. Seidler, Leipzig-Lindenau; Abfallstoffe, von L. Kofler, Wien; Gerbemittel (Gerbstoffe), von J. Paeßler, Freiberg i. Sa.; Leder, von J. Paeßler, Freiberg i. Sa.; Unsere Waschmittel, von L. Kroeber, München; Seifen, von W. Schrauth, Berlin; Tonwaren, Porzellan, Glas, Email, Zement, von H. Hecht, Berlin; Glasprüfung, von L. Kroeber, München; Holz, von C. G. Schwalbe, Eberswalde; Zellstoffe, von C. G. Schwalbe, Eberswalde; Papier, von C. G. Schwalbe, Eberswalde; Natürliche und synthetische Farbstoffe, von H. Th. Bucherer, Berlin; Firnisse, von M. Bottler, Würzburg; Kitte von M. Bottler, Würzburg; Die technische Verwendung der Naturharze und Kunstharze, von M. Bottler, Würzburg; Lacke, von F. Zimmer, Berlin; Klebstoffe, von M. Bottler, Würzburg; Gummi, von M. Bottler, Würzburg; Gelatine und Leim, von M. Bottler, Würzburg; Mineralöle.

Schmiermittel, Putzmittel, von K. Kißling, Bremen; Tinten, von H. v. Haasy, Dresden; Klärmittel in der Technik, von J. Brix, Charlottenburg; Klärmittel in der Praxis der Pharmazie, von H. Goebel, Berlin; Die Sprengmittel, von H. Brunswig, Berlin-Steglitz; Feuerlöschmittel, von W. Gallenkamp, München; Legierungen, von E. H. Schulz, Dortmund; Galvanotechnik, von P. Schrott, Wien; Kautschuk und Guttapercha, von P. Alexander, Charlottenburg; Seide und Kunstseide, von E. Ristenpart, Chemnitz; Faserstoffe, von A. Voigt, Hamburg.

Es ist Aussicht vorhanden, daß auch die übrigen Bände einem baldigen Erscheinen entgegengehen, womit eines der monumentalsten und eigenartigsten, auf dem Gebiete der Pharmazie bisher veröffentlichten Werke zum Abschluß gelangen wird..

Grundriß der Physik für Naturwissenschaftler, Mediziner und Pharmazeuten von Dr. Ernst Landa, Oberstudiendirektor in Berlin. Zugleich fünfte, völlig neubearbeitete Auflage der „Schule der Pharmazie, Physikalischer Teil". Mit 250 Textabbildungen. Berlin 1925, Verlag von Julius Springer. 318 Seiten.

Das Erscheinen eines neuen Bandes der „Schule der Pharmazie", kann stets ein berechtigtes Interesse der Studierenden wie auch besonders derjenigen Apothekenbesitzer beanspruchen, die sich mit der Ausbildung von pharmazeutischem Nachwuchs beschäftigen. So auch der vorliegende Band Physik aus der Feder eines bekannten, mit den Bedürfnissen eines angehenden Physikers wohl vertrauten Gelehrten. Dem erweiterten Ziele des Buches entsprechend, tritt das Spezialgebict der Pharmazie allerdings wenig oder kaum hervor, ein Punkt, auf den in einer nächsten Auflage vielleicht etwas mehr Rücksicht genommen werden könnte. Es ist indessen gern anzuerkennen, daß auf die technischen Anwendungen der physikalischen Lehren, soweit sie von allgemeinem Interesse sind, an den geeigneten Stellen stets hingewiesen wurde. Auch muß betont werden, daß die modernen Lehren der Atomistik in vortrefflicher Weise überall, wo es erforderlich erschien, berücksichtigt sind. Außerdem handelt ein besonderer Abschnitt von den mechanischen und elektrischen Eigenschaften der Atome und Elektronen. Der Haupttext ist in die großen Abschnitte der Mechanik, der Lehre von der Wärme und anderer Molekularwirkungen, der Elektrizität und des Magnetismus, sowie der Optik eingeteilt.

Das auf wissenschaftlicher Höhe stehende Werk wird seinen Platz in der Bücherreihe der „Schule der Pharmazie" in ausgezeichneter Weise ausfüllen.

Die kaufmännische Apothekenführung und die Spezialitätenfabrikation. Von Apotheker Dr. Richard Brieger. Berlin 1926. Verlag von Julius Springer. 148 Seiten. Preis geheftet 6,75 M., gebunden 7,50 M. Berichterstatter: Urdang-Berlin.

Wenn der Irrtum einiger Unentwegter, daß „kaufmännisches" und „wissenschaftliches" Denken grundverschieden seien und einander ausschlössen, überhaupt einer Widerlegung bedürfte, in dem Briegerschen Buche wäre sie gegeben. Das Buch zeigt, wie die Erfordernisse jeder gründlichen wissenschaftlichen Arbeit, systematische auf logischen Voraussetzungen aufgebaute Einteilung und Gliederung des Materials, die sorgsame Abwägung aller für den gewünschten Effekt maßgeblichen Faktoren, auch für den kaufmännischen Erfolg von entscheidender Bedeutung sind.

Gerade diese wissenschaftlich-systematische Schulung des Verfassers der „Kaufmännischen Apothekenführung" gibt dem Buche seine Besonderheit, seine prägnante Knappheit und die Exaktheit der Formulierung. Die Schilderung der vor dem Beginn einer Spezialitätenfabrikation, bei ihrer

Übertragung aus dem Studium des Versuchs bzw. der Kleinherstellung in das des Großbetriebes anzustellenden Erwägungen zeigt sowohl die praktische Erfahrung, wie auch die wissenschaftliche Kenntnis Briegers.

Nach diesen Feststellungen bedarf es kaum noch einer besonderen Erwähnung, daß die Aufgabe des Buches, sowohl dem Apotheker, wie auch dem Spezialitätenfabrikanten, gleichviel ob dieser gleichzeitig Apothekenbesitzer ist oder nicht, in allen für den kaufmännischen Erfolg und die kaufmännische Leitung ihrer Betriebe wesentlichen Fragen einen Leitfaden an die Hand zu geben, vollauf erfüllt ist. Buchhaltung, Inventur, Bilanz, Rentabilitätsnachweis und Kundenwerbung der Apotheke erfahren eine eingehende und aus der Sonderheit gerade dieses Erwerbszweigs entwickelte Schilderung. Die für die Spezialitätenfabrikation so wichtigen Fragen der Kalkulation, der Kapitalsbeschaffung, der gerade hier in Betracht kommenden besonderen Art von Propaganda, der Fabrikationsversuche und der Maschinen, erfahren eine in diesem Zusammenhange und mit dieser Kenntnis wohl erstmalig erfolgte Erörterung.

So bedarf das Briegersche Buch keiner Empfehlung. Wer auf den einschlägigen Gebieten tätig ist, wird es in seinem ureigensten Interesse kaufen und durcharbeiten müssen.

Leitfaden der Kolloidchemie. Für Biologen und Mediziner eine Einführung in die allgemeine Physiologie, Pathologie, Pharmakologie. Von Hans Handovsky. Zweite, völlig umgearbeitete Auflage, mit 36 Abbildungen, 49 Tabellen und 1 Tafel. Dresden und Leipzig 1925, Verlag von Theodor Steinkopff. 265 Seiten. Preis brosch. 12 M., geb. 14 M.

Der Verfasser betont, daß er sein Buch mit besonderer Berücksichtigung der Bedürfnisse der Biologen und Mediziner bearbeitet habe, denen die Grundlagen der physikalischen Chemie meist nur kursorisch vermittelt werden können. Den Hauptteil bilden Besprechungen der Erfahrungen der Kolloidchemie, worauf er anhangsweise einige Anregungen über die Möglichkeit der Verwertung der gewonnenen kolloidchemischen Erfahrungen in der Biologie gibt. Hier finden sich Betrachtungen über die Oberflächenspannung der Narkotika, über Zusammenhänge zwischen Veränderungen äußerer Struktur und physikalisch-chemischer Wirkung, Zusammensetzung des Protoplasmas, Stoffaustausch durch die Zellmembranen, Versuche zur Herabsetzung des Dispersitätsgrades von Kolloiden, wodurch wir ein Mittel in der Hand haben, die Funktionstüchtigkeit der Zellen zu erhöhen und zu erniedrigen, endlich über die Anwendung der Kolloidchemie auf die Funktionen der Fermente usw. Besonders durch diese praktischen Hinweise wird dem Leser die Wichtigkeit der Zusammenhänge der Kolloidnatur organischer Materien mit den großen Problemen des Lebens vor Augen geführt. Den Hauptteil gliedert Verfasser in folgende Kapitel: 1. Über disperse Systeme und über die Berechtigung einer besonderen Klassifizierung kolloider Systeme. 2. Die Entstehung disperser Systeme. 3. Mechanische und elektrische Eigenschaften disperser und besonders kolloiddisperser Systeme. 4. Die Reaktionen kolloider Systeme. 5. Der gallertige Zustand. In dem Handovskyschen Buche besitzen wir ein als Lehrmittel in jeder Beziehung anregendes Meisterwerk, das auch pharmazeutischen Interessenten aufs wärmste empfohlen werden kann.

Anleitung zum chemischen Praktikum für Mediziner. Theoretisches und **Praktisches.** Von Dr. Ernst Pfau. Mit 37 Figuren im Text. Leipzig 1926, Verlag von Johann Ambrosius Barth. 96 Seiten. Preis brosch. 4,50 M.

Ein analytisches Praktikum ist für Mediziner heute ein unbedingtes Erfordernis, da sämtliche Gebiete der Medizin mit der Chemie unlöslich zusammenhängen, so daß der Mediziner ohne ein erhebliches Maß chemischer

Grundkenntnisse nicht mehr auskommen kann. Daß solche Kenntnisse neben einem entsprechenden Kolleg nur durch praktische Arbeiten erworben werden können, ist eine anerkannte Erfahrung. Hierzu verhilft in empfehlenswerter Weise die vorliegende, auf die speziellen Bedürfnisse des Mediziners eingestellte Anleitung. Der Verfasser beschäftigt den Studierenden zunächst mit allgemeinen analytischen Dingen, macht ihn alsdann mit den Reaktionen der Körper vertraut, gibt einen Analysengang und beschreibt endlich spezielle Arbeitsmethoden. Für die Erreichung des oben gekennzeichneten Zweckes erscheint die Pfausche Anleitung als ein recht geeignetes Hilfsmittel.

Geschichte des Atmungs- und Ernährungsproblems bei den Pflanzen, von Arthur Tröndle †, Zürich und Leipzig 1925, Verlag von Orell Füßli. 111 Seiten, Preis 5,60 M.

Die Arbeit ist aus einer Anzahl von Vorlesungen hervorgegangen, die der zu früh verstorbene Verfasser im Sommersemester 1919 an der Universität Zürich gehalten hatte. Sie ist von Freunden Tröndles nach dessen Tode gesichtet und in organischen Zusammenhang gebracht worden und stellt auf diese Weise eine ziemlich vollkommene Übersicht über das behandelte Gebiet dar. In fesselnder Weise ziehen vor unserem Auge die Ansichten von Priestley, Ingenhousz, Senebier und de Saussure vorüber, worauf die moderneren Forschungsergebnisse über das wichtige, aber immer noch nicht völlig aufgeklärte Assimilationsproblem der Pflanzenwelt kritisch beleuchtet werden. Die Arbeit wird belebt durch gute Abbidungen von Priestley, Pringle, Scheele, Ingenhousz, Senebier, de Saussure.

Reduktionstafeln zur Bestimmung der wahren Stärke und des Volumens von Alkohollösungen (Spiritus) für die Normaltemperatur 15 Grad Celsius nebst einer Anweisung zum Gebrauche der Alkoholometer und der dazugehörigen Reduktionstafeln. Herausgegeben vom Bundesamte für Eich- und Vermessungswesen. Auf Grund des Art. XVIII der Maß- und Gewichtsordnung vom 23. Juli 1871 und in Ausführung von § 36 der Eichordnung vom 19. Dezember 1872, der Verordnung des Bundesministeriums für Handel und Gewerbe, Industrie und Bauten vom 20. Mai 1922, betreffend die teilweise Abänderung der Eichordnung hinsichtlich der Beschaffenheit der Alkoholometer, sowie der Verordnung des Bundesministeriums für Handel und Verkehr vom 19. November 1925, betreffend die Verwendung von Reduktionstafeln zur Bestimmung der wahren Stärke von Alkohollösungen und ihres Volumens bei 15 Grad Celsius, Wien 1925, aus der Österreichischen Staatsdruckerei in Wien. 52 Seiten, 3 österr. Schill.

Das Wesen der vorliegenden Broschüre ist in obigem Titel hinreichend gekennzeichnet. Zu bemerken ist nur noch, daß den Zahlen die von der Physikalisch-Technischen Reichsanstalt in Berlin in ihren „Mitteilungen" 1921 veröffentlichten Tafeln über die Abhängigkeit der Dichte von Alkohollösungen von den Gewichtsprozenten und der Temperatur zugrunde liegen.

Wissenschaftlicher Teil.

119 H. Dieterle und P. Dickens: Über die Oxydation von Codein mit Mercuriacetat.*)

(Mitteilung aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg.)

Eingegangen am 20. September 1925.

Die in der Alkaloidchemie eine hervorragende Stellung einnehmenden, in dem Opium enthaltenen drei Basen, das Morphin, Codein und Thebain, waren seit langem der Gegenstand eifrigster Untersuchungen, die der Aufklärung ihrer Konstitutionsformeln dienten. Trotz dieser bis in die neueste Zeit reichenden, mannigfaltigen Untersuchungen war es bisher nicht möglich, eine allen Forschungen gerecht werdende, allgemein anzuerkennende Formel zu finden.

Den unermüdlichen Versuchen von Knorr und Pschorr ist ein tieferer Einblick in den Bau des Codeinmoleküls zu verdanken. Ursprünglich im Gegensatz zueinander stehend, nahm Pschorr[1]) als Grundstein für die Opiumalkaloide die Pyridinformel an, wohingegen Knorr[2]) als solchen das Phenanthrenskelett erkannte. Im Verlauf seiner experimentellen Untersuchungen konnte Knorr seine Annahme beweisen, und mit dem Zunehmen des experimentellen Materials verlor die Pschorrsche Pyridinformel immer mehr an Bedeutung, so daß diese schließlich von Pschorr selbst aufgegeben wurde, indem er die Knorrsche Formel anerkannte.

In mühevollen und langwierigen Arbeiten klärte Knorr die zu damaliger Zeit bestehenden Zweifel über den Bau des Codeinmoleküls nach und nach auf.

Nachdem es ihm gelungen war[3]), durch Abbau, der ihn zum 3-Methoxy-4,6-Dioxyphenanthren führte, die Stellung der Sauerstoffatome festzulegen, wandte er sich der Ermittlung der Bindungsweise des Sauerstoffs zu. Eine Aufklärung hoffte er durch die Abspaltung des Stickstoffes im Methylmorphimethinmethylhydroxyd zu erhalten. So gelang es ihm[4]), beim einfachen Erhitzen Trimethylamin und beim Verkochen mit Natronlauge oder Essigsäureanhydrid Dimethylamin festzustellen und auf diese Weise eines der noch unaufgeklärten drei C-Atome mit Sicherheit als Methyl am Stickstoff gebunden nachzuweisen. Damit war er in den Untersuchungen über das Codeinmolekül zwar einen Schritt weiter gekommen, konnte

*) Die Arbeit ist auf Veranlassung von Herrn Geh.-Rat Gadamer begonnen worden, der dem einen von uns dieses Arbeitsgebiet gütigst überlassen hat; für die Förderung sowie die Überlassung des zu der vorstehenden Arbeit nötigen Ausgangsmaterials sprechen wir auch an dieser Stelle unsern verbindlichsten Dank aus.

[1]) Ber., **35**, 4385 (1902); Ber., **40**, 1995 (1907).

[2]) Ber., **22**, 181, 1113 (1889); Ber., **27**, 1144 (1894).

[3]) Ber., **22**, 1117 (1889).

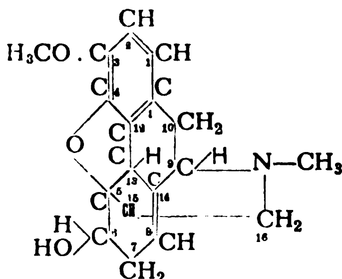
[4]) Ber., **22**, 181 (1889).

aber auf Grund dieses Ergebnisses die Bindungsweise des Stickstoffs nicht festlegen. Dies schien ihm auch erst dann möglich zu sein, wenn er die Stellung der zwei restlichen C-Atome erkannt hatte. Diesem Ziel galten die Versuche[5]), die er, vom Methylmorphimethin ausgehend, unternahm. Die Verkochung des Methylmorphimethins mit Essigsäureanhydrid führte ihn zu einem Methoxyphenanthren $C_{14}H_8:(OCH_3).(OH)$ und einem stickstoffhaltigen Körper, dem Oxyäthyldimethylamin $CH_2OHCH_2N(CH_3)_2$.

Auf Grund dieser Ergebnisse, d. h. nachdem er also festgestellt hatte, daß

1. das Codein eine tertiäre Base ist;
2. das Codein ein Methyl am Stickstoff gebunden enthält;
3. das Codein einen Phenanthrenkern enthält, der teilweise hydriert sein muß;
4. das Codein ein Alkoholhydroxyl und ein indifferentes ätherartig gebundenes Sauerstoffatom enthält;

gelangte Knorr[6]) zu der Auffassung, daß der Stickstoff und die drei bis dahin unaufgeklärten C-Atome in dem Codeinmolekül einen Seitenring bilden, dessen Haftstellen er in C_5 und C_9 annehmen zu können glaubte, und er gelangte somit zur Aufstellung folgenden Formelbildes:

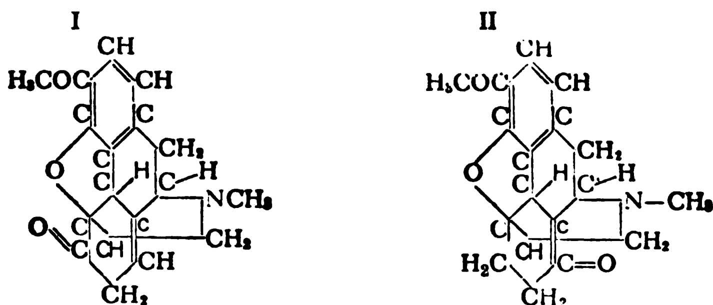


Codein nach Knorr[6]).

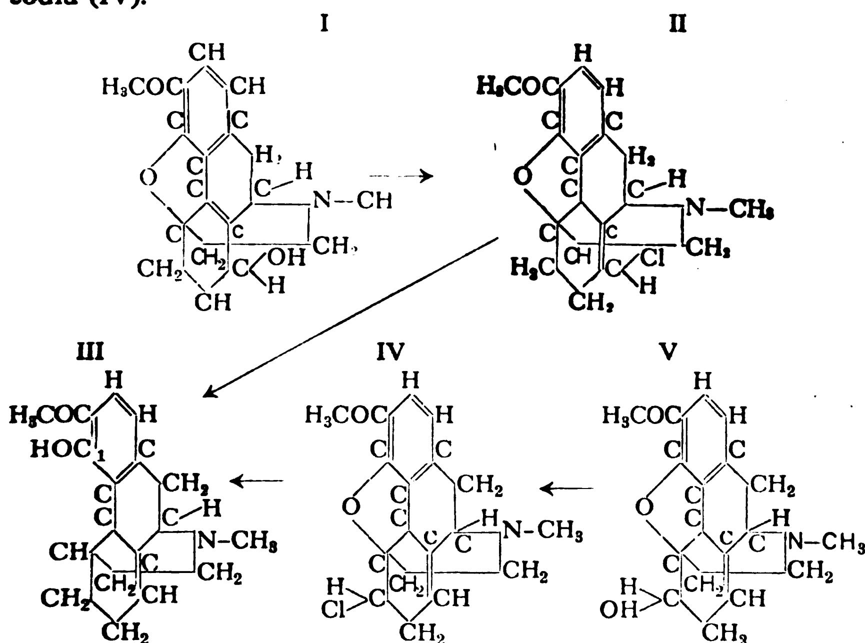
Dieses Formelbild nach Knorr wird den meisten bis jetzt festgestellten Erscheinungen gerecht und wird dieserhalb auch in den meisten Punkten, d. h. dem Phenanthrenskelett, der Methoxylgruppe, der alkoholischen Hydroxylgruppe und dem ätherartig gebundenen Brückensauerstoff, von den übrigen Forschern anerkannt. Zwei Tatsachen aber sind es, die es bis heute nicht ermöglichten, ein restlos anerkanntes Formelbild darzutun: einmal die Frage nach dem stickstoffhaltigen Seitenring, bzw. dessen Haftstellen, und dann die Frage nach der doppelten Bindung zwischen C_8 und C_{14}.

Gewiß unterließ es Knorr[7]) nicht, für seine Konstitutionsformel experimentelles Material zu erbringen. Die wichtigsten Tatsachen, die ihn zu der Annahme der Haftstellen des stickstoffhaltigen Seitenringes in C_5 und C_9 veranlaßten, ergaben sich bei den Untersuchungen des Codeinons I und Pseudocodeinons II,

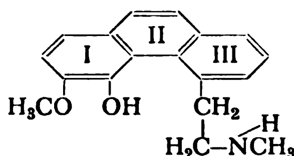
[5]) Ber., **22**, 1113 (1889); Ber., **27**, 1144 (1894).
[6]) Ber., **40**, III, 3341.
[7]) Ber., **40**, III, 3341.



zwei Derivate des Codeins, in denen die alkoholische Hydroxylgruppe in C_6 zur Ketogruppe oxydiert ist. Bei der Spaltung sowohl des Jodmethylates des Codeinons als auch des Pseudocodeinons durch Erhitzen mit Alkohol, die zwei identische stickstofffreie Spaltprodukte lieferte, und zwar im ersteren Falle ein 3-Methoxy-4,6-Dioxyphenanthren und im zweiten ein 3-Methoxy-4,8-Dioxyphenanthren, fand keinerlei Verschiebung von Substituenten statt. Das dem Codeinon isomere Pseudocodeinon enthält den Carbonylsauerstoff in C_8. Die Hydroxylgruppe wandert also von C_6 nach C_8, ohne daß die Haftstellen des Nebenringes eine Verschiebung erfahren. Zu diesem Schlusse kam Knorr, als es ihm gelungen war, aus Pseudocodein (I) über das Pseudochlorocodid (II) dasselbe Desoxycodein (III) zu erhalten wie aus Codein (V) über das Chlorocodid (IV).



Nach diesem Ergebnis ist C_8 nicht substituiert und kann somit auch nicht die Haftstelle des Seitenringes sein. C_6 kann nun wegen der erwiesenen Codeinonbildung nicht in Frage kommen. Knorr erbrachte fernerhin den Nachweis einer Methylengruppe, bzw. der Gruppierung CO—CH_2. Eine solche Gruppierung ist nur zwischen C_6 und C_8, also in C_7 möglich. C_7 scheidet hierdurch als Haftstelle aus. C_{13} und C_{14} können desgleichen nicht in Betracht kommen, da auch im völlig aromatischen Thebenin (I) die Seitenkette —C—C—N = noch am Benzolkern III haftet.



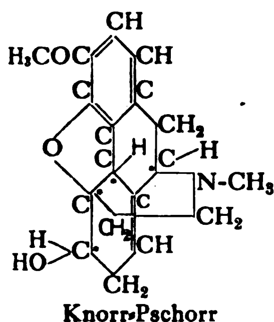
Weitere Versuche, die Knorr, von den Methylmorphimethinen ausgehend, durchführte, ließen keinen Zweifel mehr, daß als die eine Haftstelle C_5 anzusprechen ist.

Der Mechanismus der Apomorphinbildung aus Morphin, der nach Knorr in der Ablösung des Nebenringes von seiner ursprünglichen Haftstelle und einer erst sekundär durch einen Kondensationsvorgang oder Additionsvorgang bedingten Substitution in C_8 besteht, spricht als zweite Haftstelle für C_9. Wie bereits erwähnt, sind bis auf den heutigen Tag im Bau des Moleküls der Opiumalkaloide noch zwei umstrittene Fragen, deren Aufklärung in der neuesten Zeit die Arbeiten vieler Forscher, insbesondere von Freund[8]), Braun[9]), Wieland und Kappelmeier[10]), Vongerichten[11]), Faltis[12]) und Robinson[13]) dienten, die auf Grund ihrer Arbeiten diesen strittigen Punkten durch Aufstellung neuer Konstitutionsformeln gerecht zu werden suchten. Alle von diesen Forschern aufgestellten Formeln einer Betrachtung zu unterziehen, d. h. die für bzw. gegen die einzelnen Formulierungen sprechenden Erscheinungen zu prüfen, würde zu weit führen und wenig gerechtfertigt erscheinen, da die vorliegende Arbeit keine experimentellen Ergebnisse zeitigte, die einen Rückschluß auf den Bau des Moleküls der Opiumalkaloide und somit eine Bestätigung oder Ablehnung der einen oder anderen Formel zuließen.

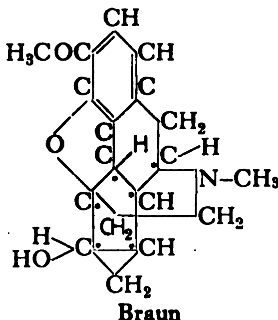
Die wichtigsten Unterschiede kommen in den einzelnen Konstitutionsformeln deutlich zum Ausdruck, wie aus den nachstehenden Formelbildern ersichtlich ist.

---

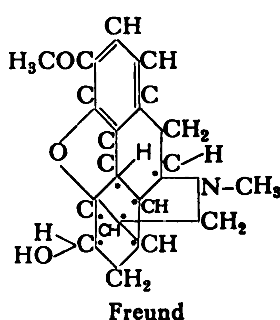
8) Ber., **30**, II, 1357; **32**, I, 168; **38**, III, 3234; **39**, I, 844; **43**, II, 2128; **49**, I, 1287; **53**, II, 2250.
9) Ber., **47**, II, 2314.
10) Annal., **382**, 306.
11) Ber., **33**, I, 355.
12) Archiv d. Pharm., **255**, 85.
13) Chem. Centralbl. 1924.



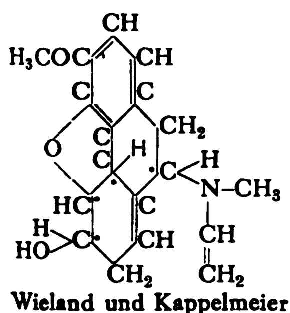
Knorr-Pschorr



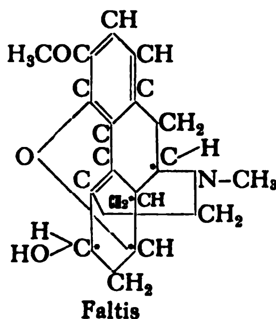
Braun



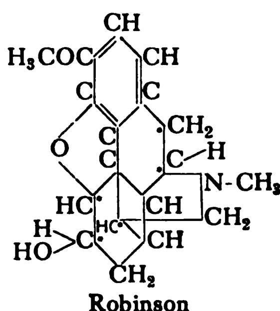
Freund



Wieland und Kappelmeier



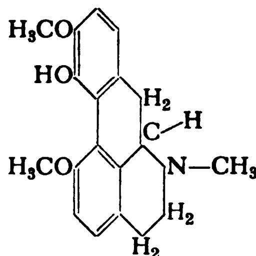
Faltis



Robinson

Erwähnt sei kurz, daß die von Wieland und Kappelmeier zur Diskussion gestellte Formel von diesen beiden Forschern selbst in allerneuster Zeit[14]) aufgegeben wurde.

Wie die Formelbilder zeigen, nehmen alle Forscher die Haftstelle des Stickstoffs in C_9 an. Gegen die Haftstelle in C_9 wurden von J. Gadamer[15]) Bedenken erhoben, weniger auf Grund experimenteller Ergebnisse als rein phylogenetischer Überlegungen, auf die er durch das von ihm in Papaver orientale aufgefundene Isothebain[16]) kam, dem er auf Grund seiner Arbeiten mit Walter Klee die Formel

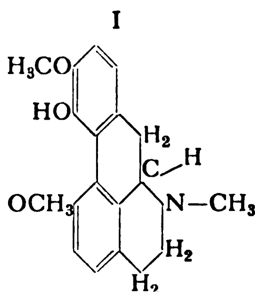


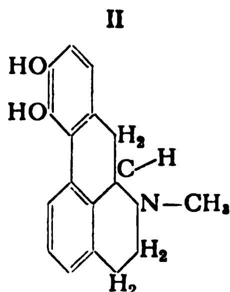
zulegte, in der jedoch nicht einwandfrei feststeht, ob die Phenolgruppe an C_4 und die Methoxylgruppe an C_5 oder umgekehrt steht.

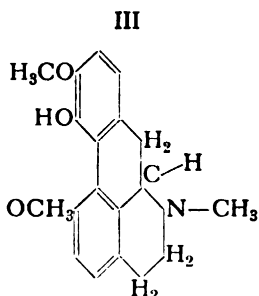
[14]) Annal., 436 (1924). [15]) Zeitschrift f. angew. Chem., 26, 625 (1913).
[16]) Archiv d. Pharm., 252, 248 (1914).

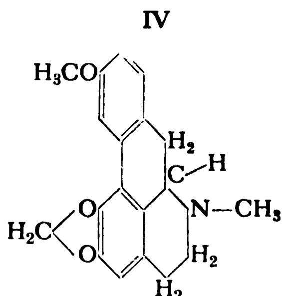
Die genetischen Beziehungen zwischen Thebain und Isothebain beobachteten Gadamer und Klee in Papaver orientale, aus dem sie zu Zeiten lebhafter Vegetation fast nur Thebain, dagegen nach der Reife und dem Absterben der oberirdischen Teile zum größten Teil Isothebain gewannen. Diese Erscheinung bestärkte die Vermutung von der Umwandlung der einen Base in die andere.

Die nahen Beziehungen des Isothebains I zum Apomorphin II, Morphothebain III und Bulbocapnin IV,







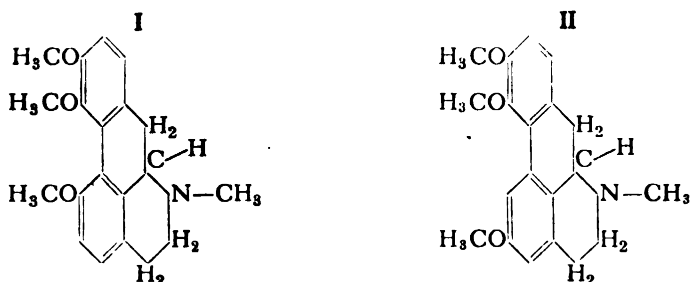


die neben der großen Lichtempfindlichkeit vor allem in der Pellagrischen Reaktion[17]) und in dem Verhalten bei der Acetylierung sich zeigten, ließen es kaum noch zweifelhaft erscheinen, daß dem Isothebain das Ringsystem des Morphothebains und Apomorphins zugrunde lag.

Durch Methylierung des Isothebains und Morphothebains versuchte Gadamer die Beziehungen zueinander zu erschließen. Waren diese in der Tat, wie oben angegeben, so eng, so mußten die entstandenen Methyläther des Isothebains I und des Morphothebains II identisch sein

---

[17]) Archiv d. Pharm., 249, 508 (1911).



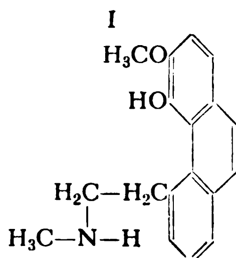
oder doch optische Antipoden bilden, zumal Isothebain rechts und Morphothebain links dreht.

Obgleich die entstandenen Methyläther recht ähnlich waren, mußten sie nach ihrem Drehungsvermögen (Isothebainmethyläther $[\alpha]_D = +234.5^\circ$; Morphothebaindimethyläther $[\alpha]_D = -185^\circ$) als verschiedene Basen angesprochen werden.

Gadamer glaubt nun die Bildung des Isothebains aus Thebain ähnlich wie die des Morphothebains annehmen zu können, d. h. durch Aufspaltung des Brückensauerstoffs im Thebain wird eine Hydroxylgruppe an C_4 gebildet und gleichzeitig geht ein Isochinolinringschluß vor sich, während an C_6 Formaldehyd abgespalten und die Hydroxylgruppe in C_5 methyliert wird. Dieser Umwandlungsprozeß, der etwas gezwungen erscheint, gewinnt aber an Wahrscheinlichkeit, wenn man berücksichtigt, daß die Bildung von Apomorphin und Morphothebain nicht, wie Pschorr anfangs glaubte, ein einfacher Prozeß ist.

Trotzdem scheint aber dieser Umwandlungsprozeß den tatsächlichen Verhältnissen nicht zu entsprechen, denn das asymmetrische C_9 bliebe dabei unberührt, und eine Umkehrung der Drehungsrichtung wäre nicht möglich. Aus der Tatsache aber, daß Morphothebain wie Thebain linksdrehend ist, während Isothebain rechts dreht, geht hervor, daß die Konfiguration antipodisch wäre.

Aus diesen Erwägungen heraus kam Gadamer zu der Auffassung, daß die Haftstelle des Stickstoffs möglicherweise nicht C_9, sondern vielleicht C_8 sein könnte. Für diese seine Annahme spricht dann noch die leichte Bildung von Thebenin I,



die schon unter dem Einfluß von verdünnter Salzsäure vor sich geht; denn der Stickstoff ist in C_9 fester gebunden als in C_8.

Nachdem dargetan ist, wie Gadamer zu der Annahme der Haftstelle des Stickstoffs in C_8 gekommen ist, so soll auch von dieser Formel abgesehen werden, das Für und Wider zu erörtern.

Gestalteten sich nun bisher alle Aufklärungsversuche, die zu den angeführten Konstitutionsformeln führten, nach dem Hofmannschen Abbau, so gingen Wieland und Kappelmeier[18]) zum ersten Male von der oxydativen Aufspaltung aus. Nachdem ihnen alle Versuche zur Oxydation fehlschlugen, versuchten sie eine solche mit salpetriger Säure, die ihnen die Morphinsäure lieferte, sie jedoch der Aufklärung der Konstitution der Opiumalkaloide nicht näher brachte. Die sonst üblichen Oxydationsmittel waren in ihrer Wirkung viel zu stark, indem sie eine vollkommene Veränderung des Baues des Moleküls hervorriefen. Hier galt es nach einem Ausweg zu suchen, den uns Gadamer in dem Mercuriacetat wies. Gadamer[19]) hat das schon seit langen Jahren als Oxydationsmittel bekannte Mercuriacetat in die Alkaloidchemie eingeführt und damit insbesondere bei den Papaveraceenalkaloiden Erfolge gezeitigt, die mit Recht dem Mercuriacetat eine hervorragende Stelle als Mittel zur Aufklärung der Konstitution der Alkaloide einräumen. Gadamer spricht von dem Mercuriacetat als „dem milden Oxydationsmittel, das vor anderen noch den großen Vorzug besitzt, daß seine Umwandlungsprodukte und ein vorhandener Überschuß mit großer Leichtigkeit aus der Reaktionsflüssigkeit entfernt werden können. Es vermag ganz ausgezeichnete Dienste zu leisten, nicht nur in qualitativer, sondern auch vor allem in quantitativer Beziehung, da das dabei entstehende Mercuroacetat wegen seiner Schwerlöslichkeit direkt gesammelt und zur Wägung gebracht werden kann".

Es lag nun sehr nahe, einmal die Wirkung des Mercuriacetats auf die Alkaloide der Morphingruppe zu studieren, um auf diese Weise einen Beitrag zur Frage der Konstitution derselben liefern zu können.

War dieser Weg nach den genannten Erfolgen Gadamers und seiner Schüler im weitesten Maße erfolgversprechend, so zeigten sich aber bald schier unüberwindliche Schwierigkeiten, die in der Entfernung des organisch gebundenen Quecksilbers bestanden. Unterzieht man das Codeinmolekül einer eingehenden Betrachtung, so ergeben sich zwei Stellen, die für die Oxydation in Frage kommen. Dies war einmal die alkoholische Hydroxylgruppe in C_6, und dann der in der dreiwertigen Form vorliegende Stickstoff. Hiernach sind die Oxydationsversuche einzuteilen in solche, die ausgehen:

1. vom Codein bzw. Dihydrocodein;
2. von Derivaten, bei denen die Hydroxylgruppe geschützt und der Stickstoff abgesättigt ist.

---

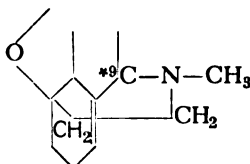
[18]) Annal., **382**, 306.

[19]) Archiv d. Pharm., **274** (1915); **125** (1918); **117** (1923); Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges., **156** (1919).

A. Oxydationsversuche, die vom Codein ausgehen.

Die eintretende Oxydation des Codeins zeigt sich in der quantitativen für die Aboxydation von 2 H-Atomen berechneten Abscheidung von Mercuroacetat. Einen Einblick in den Verlauf der Oxydation gestattete die genaue Beobachtung des Drehungswinkels und die Wägung des sich abscheidenden Mercuroacetats.

Wie aus der im Versuchsteil aufgeführten Tabelle ersichtlich ist, nahm die Ablenkung des polarisierten Lichtstrahls bis zu einem gewissen Punkte zu, um dann wieder abzunehmen. Ein Vergleich des Drehungswinkels mit dem in der gleichen Phase ausgeschiedenen Mercuroacetat zeigte deutlich, daß die Drehung nicht mit der Oxydation in einem vergleichbaren Verhältnis steht, denn zur Zeit der höchsten Drehung hatte sich erst der vierte Teil der für die vollständige Oxydation berechneten Menge Mercuroacetats umgesetzt. Auch nach der vollständigen Oxydation war der Körper noch immer optisch aktiv. Aus der Veränderung des Drehungswinkels konnte man annehmen, daß die Oxydation direkt an einem asymmetrischen C-Atom oder in der Nähe eines solchen eingesetzt hätte. Im ersteren Falle käme nur C_6 in Frage, was aber, wie die Oxydation der Acetylderivate des Codeins und Dihydrocodeins gezeigt hat, nicht den tatsächlichen Verhältnissen entspricht. Somit kann nur der zweite Fall angenommen werden. Die weitaus größte Wahrscheinlichkeit ergibt sich dann für die Oxydation am Stickstoff, bei der

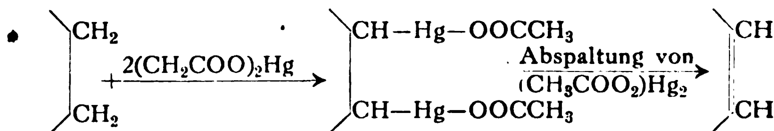


C_9 als asymmetrisches C-Atom benachbart wäre. Eine Bestätigung dieser Annahme konnte bei den Oxydationsversuchen, die vom Codein selbst ausgingen, wegen der Unmöglichkeit, das quecksilberfreie Oxydationsprodukt zu fassen, experimentell nicht erbracht werden.

Die Entfernung des überschüssigen Mercuriacetats erfolgte in der von Gadamer[20]) angegebenen und bewährten Weise durch Schütteln mit metallischem Quecksilber, wobei Mercuroacetat entsteht. Da letzteres in essigsaurem Wasser praktisch unlöslich ist, wird auf diese Weise alles anorganisch gebundene Quecksilber entfernt. Nach dem Trocknen des auf diese Weise erhaltenen Mercuroacetats an der Luft gibt das Gewicht abzüglich des angewandten Quecksilbers die Menge des unverbrauchten Mercuriacetats. Entspricht dieses, vermehrt um das auf Mercuriacetat umgerechnete bei der Oxydation abgeschiedene Mercuroacetat nicht der angewandten Menge, so hat Mercurierung stattgefunden[21]). Mercurierung hat bei allen Versuchen stattgefunden.

[20]) Archiv d. Pharm., 125 (1918).
[21]) Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges., 157 (1919).

Während die Oxydation in der Kälte nur langsam verlief, zeigte sich, daß beim Oxydieren in der Wärme dieselbe sehr bald einsetzte und innerhalb kurzer Zeit beendigt war. Das Ergebnis jedoch war genau dasselbe wie bei der Oxydation in der Kälte; denn es resultierte beim Eindunsten an der Luft dieselbe schellackartige Masse. Bei der Oxydation in der Siedehitze blieb die Lösung zunächst ca. 20 Minuten vollständig klar, während bei Wasserbadtemperatur recht bald (ca. 8 Minuten) eine Trübung auftrat. Dieses Verhalten ließ nun die Annahme berechtigt erscheinen, daß bei dem ganzen Vorgang der Oxydation zunächst eine Substitution durch Eintreten zweier $HgOOCCH_3$-Reste stattfindet und dann erst die eigentliche Oxydation unter Bildung einer doppelten Bindung entsprechend dem Schema:



Durch die im Laufe der weiteren Versuche gemachten Beobachtungen konnte diese Annahme nicht aufrechterhalten werden.

Nachdem das quecksilberhaltige Oxydationsprodukt in fester Form vorlag, galt es zunächst, durch Entfernen des organisch gebundenen Quecksilbers das freie Oxydationsprodukt zu erhalten, um dasselbe einer Analyse und weiteren Abbauversuchen zu unterziehen.

Bei den bisherigen, von anderen Forschern ausgeführten Versuchen war es ohne größere Schwierigkeiten gelungen, das Quecksilber aus mercurierten Verbindungen zu entfernen. In diesem Falle ergaben sich aber Schwierigkeiten, die trotz der Mannigfaltigkeit und Verschiedenheit der Versuchsanordnung, über die sich nähere Angaben im Versuchsteil befinden, nicht überwunden werden konnten. Das Quecksilber scheint nach den ausgeführten Versuchen sehr fest im Molekül gebunden zu sein. Zur Entfernung des Quecksilbers wurde zuerst der bei den früheren Versuchen erprobte Weg der Entquecksilberung mit Schwefelwasserstoff in saurer Lösung beschritten. Hierbei zeigte sich, daß das Alkaloid vom Quecksilbersulfidniederschlag in der weitaus größten Menge festgehalten wurde, während das Filtrat nur ganz geringe Spuren von Alkaloid aufwies.

War dieser Weg fehlgeschlagen, so lag es sehr nahe, denselben Versuch in alkalischer Lösung durchzuführen. Diesem Versuch war aber genau derselbe Erfolg beschieden wie dem in saurer Lösung.

Ausgehend von der Annahme, daß das Quecksilber sehr fest im Molekül gebunden ist, wurde, nachdem sich die Verwendung von Schwefelwasserstoff als erfolglos erwiesen hatte, dasselbe erst zu lockern versucht. Die Erfahrungen, die Brieger und Schulemann[22]) auf diesem Gebiete gemacht haben, sollten Verwendung

[22]) Journ. f. prakt. Chem., 89, 97 (1914).

finden. Aus den Arbeiten sowohl dieser Forscher als auch aus denen von Dimroth[23]) und Schoeller und Schrauth[24]) konnte geschlossen werden, daß die Haftfestigkeit des Quecksilbers eine verschiedene sein kann, auch bei solchen Verbindungen, bei denen das Quecksilber am Kohlenstoff stehen muß. Es muß also die Bindung C—Hg verschieden fest sein. Eine Erklärung dieser Tatsachen gaben Brieger und Schulemann in der Lehre von der „Teilbarkeit der Valenz", die allerdings entsprechend der neuesten Atomtheorie umgedeutet werden muß. Als Ergebnis ihrer Untersuchungen kamen Brieger und Schulemann zu dem Schluß, daß der Einfluß eines elektronegativen Radikals auf die Festigkeit der Bindung C—Hg von allergrößter Bedeutung ist. Diese elektronegativen Reste wurden von ihnen in folgender Reihenfolge geordnet:



von denen Cl am wenigsten, J am stärksten lockernd auf die Bindung C—Hg einwirkt.

Nach diesen Erfahrungen wurden die lockernden Agenzien auch bei dem Oxydationsprodukt des Codeins verwandt. In dem entstehenden Niederschlag konnte durch Erhitzen auf dem Platinblech und nach dem Auflösen in heißem Wasser mit Wismutjodidjodkalium Alkaloid nachgewiesen werden. In dem Filtrat jedoch war, wie eine Probe durch Kochen mit Ameisensäure ergab, neben Alkaloid noch Quecksilber vorhanden. Die berechtigte Annahme, daß das Quecksilber nach voraufgegangener Lockerung sowohl aus dem Niederschlag als auch aus dem Filtrat durch Schwefelwasserstoff leichter abzuscheiden sei als bisher, erwies sich als nicht zutreffend. Nachdem auch alle die in dieser Richtung durchgeführten Versuche vollkommen fehlgeschlagen waren, kamen wir zu der Überzeugung, daß eine Entquecksilberung mittels Schwefelwasserstoffs in den verschiedenen Versuchsanordnungen und damit ein Fassen des quecksilberfreien Oxydationsproduktes unmöglich war, und wir konnten für diese unsere Überzeugung als Stütze derselben nur die Tatsache anführen, daß durch die Einwirkung von Schwefelwasserstoff eine Verbindung von dem allgemeinen Typus (Al = Alkaloid minus H)



oder vom Typus

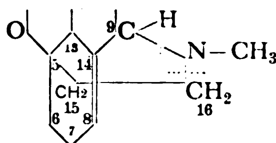


entstanden sei, deren Trennung, wie Brieger und Schulemann angeben, mit großen Schwierigkeiten verbunden, wenn nicht gänzlich unmöglich ist.

Die Unmöglichkeit, das Oxydationsprodukt in der angegebenen Weise quecksilberfrei zu fassen, ließ nun die Vermutung aufkommen, daß bei einer Entquecksilberung mit Schwefelalkali und einem gleichzeitigen Verkochen mit methylalkoholischer Kalilauge eine Auflockerung stattfinden, und es gelingen würde, vielleicht einen kristal-

[23]) Ber., **31**, 2154; **32**, 758; **35**, 2032, 2853; **43**, 695; **45**, 2808.
[24]) Biochem. Zeitschr., **33**, 381; Ber., **41**, 2087.

linischen Körper zu fassen, um dann durch Analyse desselben einen Rückschluß auf die eingesetzte Oxydation zuzulassen. Es konnte damit gerechnet werden, daß eine Aufspaltung des stickstoffhaltigen Seitenringes entweder zwischen C_9 und N oder zwischen C_{16} und N stattfinden würde.



Aber auch bei diesem Versuch machte das abgeschiedene Quecksilbersulfid, das das Alkaloid wieder festhielt, hinsichtlich der Isolierung des entquecksilberten Produktes dieselben Schwierigkeiten.

Eine weitere Möglichkeit zur Entquecksilberung war in dem Kochen mit Ameisensäure gegeben, ein Weg zwar, der wegen der reduzierenden Kraft der Ameisensäure einen Eingriff in das Molekül bewirkte. Bei diesem Versuch wurden dann 80% der Theorie an Codein zurückgewonnen; dieses wurde nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, optischem Drehungsvermögen und Farbreaktionen identifiziert. Wollte man der Möglichkeit, daß diese 80% überhaupt nicht der Oxydation unterworfen worden waren, sondern vielmehr gegen eine solche durch den Eintritt von —$HgOOCCH_3$-Resten geschützt waren, nicht zuneigen, so blieb als einzigste Erklärung für die Gewinnung des Codeins die Möglichkeit, daß der beim Zerfall des ameisensauren Quecksilbers frei werdende Wasserstoff eine Reduktion des Oxydationsproduktes bewirkt.

Die restlichen 20% lieferten eine an der Luft und unter dem Einfluß von Licht äußerst leicht zersetzliche Base, die als solche, wie auch aus deren gewöhnlichen Salze, nicht kristallinisch zu erhalten war. Kristallinisch konte nur das l-Bitartrat erhalten werden, das jedoch wegen der Beimengung starker Verunreinigungen des öfteren umgelöst werden mußte. Nach zirka 20maligem Umlösen lag das Bitartrat rein vor. Die Ausbeute war aber nur sehr gering und ließ außer der Analyse, der Bestimmung des Schmelzpunktes und des Drehungsvermögens keine weiteren Versuche zu. Wegen des teueren Materials und der überaus geringen Ausbeute wurde vorerst von einer weiteren Untersuchung dieses Körpers abgesehen.

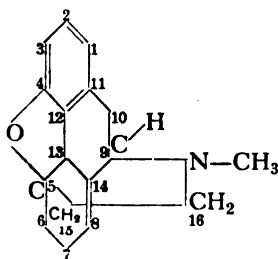
Die Behandlung mit Ameisensäure hatte also schon eine Reduktion bewirkt. Eine solche mußte auch bei der Behandlung mit Zink und konzentrierter Salzsäure auftreten. Diese Annahme fand ihre Bestätigung, und die Reduktion lieferte dieselben Resultate wie diejenige mit Ameisensäure. Da Ameisensäure und Zink und konz. Salzsäure ohne Zweifel starke Reduktionsmittel sind, konnte ihre Einwirkung, die zur Reduktion des Oxydationsproduktes führte, nicht wundernehmen. Gelindere Reduktionsmittel hätten vielleicht nicht so einschneidend das Molekül angreifen können und ein anderes Reduktionsprodukt geliefert, als es bei der kräftigen Reduktion ent-

standen ist. Um dies zu erreichen, wurde das Oxydationsprodukt nach Paal-Skita[25]) mit palladinierter Tierkohle und Wasserstoff behandelt. Dieses Reduktionsmittel blieb aber ohne jede Einwirkung, denn eine Aufnahme von Wasserstoff fand nicht statt. Ferner ergab ein mit Zink und Essigsäure in der Kälte durchgeführter Versuch dieselben Ergebnisse wie die Reduktion mit Zink und konz. Salzsäure in der Hitze.

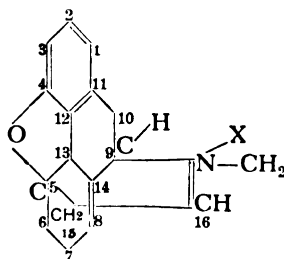
Weiterhin diente als Reduktionsmittel das von Emde[26]) eingeführte Natriumamalgam. Vor Ausführung des Versuches mußte man zu der Annahme neigen, daß wie bei den übrigen Versuchen in der Hauptsache das Codein unverändert zurückgewonnen und wiederum das l-Bitartrat erhalten werden würde. In der Tat wurden auch 80% Codein zurückgewonnen, aber die anderen 20%, die sich in Äther nach längerem Perforieren lösten, unterschieden sich wesentlich von dem in den anderen Fällen erhaltenen l-Bitartrat. Die freie Base kristallisierte zunächst auch nicht, obgleich sie sich in einem mit Paraffin und alkalischer Pyrogallollösung gefüllten Exsiccator befand. Erst nach dem Reinigen über das l-Bitartrat kristallisierte die freie Base gut aus. Ihr Schmelzpunkt und ein Mischschmelzpunkt mit Dihydrocodein lag bei 55° C. Die Analyse stimmte ebenfalls auf Dihydrocodein. Die Reduktion mit Natriumamalgam ergab also einerseits Codein und andererseits, allerdings in verhältnismäßig geringer Ausbeute, Dihydrocodein.

Da es bis jetzt nicht gelungen ist, Codein durch Reduktion mit Natriumamalgam in Dihydrocodein überzuführen, möchte ich die Entstehung des Dihydrocodeins in diesem Falle folgendermaßen erklären.

Das Natriumamalgam läßt auf Grund des Ergebnisses zweierlei Wirkungsmöglichkeiten zu. Es sei die in den Schlußbetrachtungen näher dargelegte Wahrscheinlichkeit einer Oxydation am Stickstoff unter Bildung einer Doppelbindung zwischen N und C_{16} zugrunde gelegt.



Codein



Oxydiertes Codein

Die Einwirkung des Natriumamalgams kann nun einerseits zuerst an der Doppelbindung zwischen C_8 und C_{14} einsetzen und

[25]) Ber., 44, II, 2865 (1911).
[26]) Centr.-Bl., II, (1910).

erst in zweiter Phase an der Doppelbindung zwischen C_{16} und N; in diesem Falle würde Dihydrocodein entstehen. Setzt die Einwirkung hingegen zuerst an der Doppelbindung zwischen N und C_{16} ein, so würde Codein zurückgewonnen werden und eine Auflösung der Doppelbindung zwischen C_8 und C_{14} findet alsdann nicht mehr statt, da, wie oben erwähnt, dies nicht mehr möglich ist.

B. Versuche, die vom Dihydrocodein ausgehen.

Hatten die Versuche, die vom Codein ausgingen, zu keinem Resultat geführt, so wurde nunmehr versucht, durch die Oxydation von Dihydrocodein, bei dem die Doppelbindung zwischen C_8 und C_{14} durch Hydrierung aufgelöst ist, eine Aufklärung über die eingesetzte Oxydation zu erlangen.

Das zur Oxydation gelangende Dihydrocodein wurde nach den Angaben von Paal-Skita mit Palladiumkohle und Wasserstoff erhalten. Sein Schmelzpunkt lag bei 55° C, sein spezifisches Drehungsvermögen in 96%igem Alkohol war $[\alpha]_D = -125°$; $l = 1$; $c = 0.2$. Die von Mannich und Löwenheim[27]) über das Dihydrocodein gemachten Angaben konnten insofern bestätigt werden, als die bei 55° C schmelzende, zwei Moleküle Wasser enthaltende Modifikation über ihren Schmelzpunkt langsam erhitzt, wieder fest wird und bei 87—88° C zum zweiten Male schmilzt. Die kristallwasserfreie Modifikation, die bei 111—112°C schmilzt, konnte dagegen nicht gewonnen werden.

Bei der Anwendung der Paal-Skitaschen Methode zur Hydrierung wurde die Erfahrung gemacht, daß die Hydrierung von der Temperatur abhängig ist. Es zeigte sich nämlich, daß bei der im Winter 1922/23 herrschenden großen Kälte die Aufnahme der theoretisch erforderlichen Menge Wasserstoff sehr lange Zeit — mehrere Tage — dauerte, wohingegen die Wasserstoffaufnahme bei gewöhnlicher Temperatur in kurzer Zeit erfolgt war.

Die Oxydation des Dihydrocodeins verlief ebenfalls in der Wärme viel schneller als in der Kälte. Die Ausscheidung von Mercuroacetat, die zur Aboxydation von zwei H-Atomen berechnet war, war nach einstündigem Erwärmen auf dem Wasserbade quantitativ eingetreten.

Eine merkwürdige Erscheinung trat bei allen Versuchen zur Oxydation in der Beobachtung des Drehungsvermögens zutage. Sofort nach dem Zusammenbringen der Dihydrocodein- und der Mercuriacetatlösung drehte die Lösung stark links, und zwar war

$$[\alpha]_D = -100°.$$

Nach der Oxydation, d. h. nach dem Ausscheiden und Abfiltrieren des Mercuroacetats drehte der Körper rechts, und zwar in der gleichen Weise wie vor der Oxydation links:

$$[\alpha]_D = +100°.$$

---

[27]) Archiv d. Pharm., 258, 295 (1920).

Die Ablenkung des polarisierten Lichtstrahles blieb auch die gleiche, nachdem das überschüssige Mercuriacetat durch Schütteln mit metallischem Quecksilber entfernt worden war. Es war:

$$[\alpha]_D = + 100^0.$$

Anders gestaltete sich jedoch das Drehungsvermögen, nachdem das organisch gebundene Quecksilber durch Kochen mit Ameisensäure entfernt worden war. Hiernach war

$$[\alpha]_D = + 100^0.$$

Der Körper war also nach dem Entfernen des organisch gebundenen Quecksilbers wieder linksdrehend geworden, und zwar genau in dem gleichen Maße wie vor der Oxydation. Dieses Verhalten war bei allen sechs Versuchen genau das gleiche.

Aus dieser Wahrnehmung heraus findet die bei der Besprechung der Oxydation des Codeins aufgestellte Vermutung, daß das Drehungsvermögen mit der Abscheidung von Mercuroacetat, also mit der Oxydation nicht parallel läuft, eine Bestätigung, denn sonst hätte der Körper nach dem Entfernen des organisch gebundenen Quecksilbers weiterhin rechts, nicht aber in der vor der Oxydation beobachteten Höhe links drehen dürfen. Wurde beim Codein die Veränderung des Drehungsvermögens auf die eigentliche Oxydation zurückgeführt, so erscheint es nach den Ergebnissen beim Dihodrocodein nicht mehr zweifelhaft, daß die Drehungsänderung nicht von der Oxydation, sondern von dem Eintritt des Quecksilbers, oder allgemein gesprochen irgendeines Substituenten, abhängt. Weiterhin entspricht es dann füher gemachten Beobachtungen, daß der betreffende Substituent, in diesem Falle das Quecksilber, an einem asymmetrischen C-Atom oder in der Nähe eines solchen eingetreten sein muß. Wo das Quecksilber eingetreten sein könnte, soll weiter unten erörtert werden.

Das nach dem Entfernen des organisch gebundenen Quecksilbers durch Kochen mit Ameisensäure und Alkalisieren erfolgte Ausschütteln mit Äther und Chloroform lieferte eine ölig-harzige Masse, die unter Anreiben mit Petroläther fest wurde: es war dies das quecksilberfreie Oxydationsprodukt des Dihydrocodeins. Alle Versuche, die Base oder Salze derselben kristallinisch zu erhalten, scheiterten, auch nachdem versucht worden war, das Oxydationsprodukt durch tagelanges Digerieren oder Kochen mit Tierkohle und Methylalkohol zu reinigen.

Das unreine Oxydationsprodukt ließ natürlich die Ausführung genauer Bestimmungen nicht zu. So lag sein Schmelzpunkt, besser gesagt sein Zersetzungspunkt, zwischen 118 und 132° C. Das spezifische Drehungsvermögen in 96%igem Alkohol glich dem des Dihydrocodeins; es war

$$[\alpha]_D = - 125^0.$$

Im Gegensatz zum Codein war das Oxydationsprodukt des Dihydrocodeins quecksilberfrei erhalten worden. Dasselbe konnte jedoch in keiner Weise kristallinisch erhalten werden.

Durch Verkochen mit Kalilauge hätte man vielleicht zu einem Körper kommen können, der kristallinisch zu erhalten gewesen wäre, denn die sich bei der Verkochung des quecksilberhaltigen Oxydationsproduktes des Codeins ergebenden, durch die Abscheidung von Quecksilbersulfid bedingten Schwierigkeiten kamen bei dieser Base in Fortfall. Waren die Versuchsbedingungen in diesem Falle also günstiger, so blieb der Erfolg jedoch aus. Nach dem Ausäthern der verkochten Substanz ergab sich eine ölig-harzige Masse, die wie das Ausgangsmaterial nicht kristallinisch zu erhalten war und im Gegensatz zum ersteren auch unter Anreiben mit Petroläther nicht fest wurde. Nachdem das Oxydationsprodukt des Dihydrocodeins in fester Form vorlag und dazu noch quecksilberfrei war, war es von Interesse, festzustellen, an welcher von den beiden in Frage kommenden Stellen, der Hydroxylgruppe in C_6 oder dem Stickstoff, die Oxydation im Dihydrocodein eingesetzt hatte.

Dieserhalb wurde das Oxydationsprodukt mit Phenylhydrazin versetzt; denn war die alkoholische Hydroxylgruppe zur Ketogruppe vielleicht oxydiert worden, so hätte das Oxydationsprodukt ohne Zweifel mit Phenylhydrazin zu den gut kristallisierenden Phenylhydrazonen führen müssen. Das negative Ergebnis dieses Versuches konnte als ein Beweis dafür angesehen werden, daß die Oxydation nicht an der alkoholischen Hydroxylgruppe in C_6 eingesetzt hatte.

Im Verfolg des gesteckten Zieles, d. h. den Nachweis zu erbringen, daß entweder die Hydroxylgruppe oder der Stickstoff oxydiert worden war, wurde nach dem oben angeführten Versuch zur Methylierung des Stickstoffs geschritten, die ausgeschlossen erscheinen mußte, wenn der Stickstoff durch die Einwirkung von Mercuriacetat bereits in die Fünfwertigkeit übergeführt war. Ein Jodmethylat des oxydierten Dihydrocodeins konnte nicht erhalten werden.

Nach diesen beiden Versuchen, die also von dem Oxydationsprodukt des Dihydrocodeins ausgehen, gewann die ursprüngliche Annahme, daß die Oxydation am Stickstoff eingesetzt hatte, immer mehr an Wahrscheinlichkeit. Jedoch war eine sichere, über jeden Zweifel erhabene Feststellung, an welcher Stelle nun tatsächlich die Oxydation stattgefunden hatte, nicht möglich, da das Oxydationsprodukt an Reinheit sehr zu wünschen übrig ließ.

Fernerhin gaben Reduktionsversuche beim oxydierten Dihydrocodein keinerlei Aufschlüsse über die eingesetzte Oxydation, denn bei diesen Versuchen wurde das Dihydrocodein quantitativ zurückgewonnen.

Da schien es das Gegebene, von reinen Körpern auszugehen, und zwar von solchen, die nach dem Verlauf der Oxydation die Angriffsstelle derselben einwandfrei ergeben mußten. Diese Körper waren in Derivaten des Codeins und des Dihydrocodeins gegeben.

Nach den bisherigen Versuchen war die größte Wahrscheinlichkeit, daß die Oxydation nicht an der Hydroxylgruppe in C_6 sondern am Stickstoff eingesetzt hatte. Einen klaren Beweis mußte der Verlauf der Oxydation beim Acetylcodein bzw. Acetyldihydrocodein und beim Codeinjodmethylat bzw. Dihydrocodeinjodmethylat

erbringen. Hatte die Oxydation in der Tat nicht an der Hydroxylgruppe in C_6 eingesetzt, so mußte auch eine Oxydation, nachdem die Hydroxylgruppe durch Acetylierung gegen eine solche geschützt worden war, dennoch stattfinden. War dagegen der Stickstoff durch Methylisierung bereits in die Fünfwertigkeit übergeführt, so durfte nunmehr eine Oxydation, unter der Voraussetzung, daß dieselbe tatsächlich am Stickstoff einsetzte, nicht mehr stattfinden. Verliefen die beiden Versuche wie ausgeführt, d. h. also, setzte die Oxydation beim Acetylcodein ein, blieb sie dagegen beim Codeinjodmethylat aus, so war der Nachweis erbracht, daß die Oxydation am Stickstoff stattfindet.

C. Oxydationsversuche, die von Derivaten des Codeins und Dihydrocodeins ausgehen.

Die Hydroxylgruppe wurde durch Acetylierung geschützt; der Stickstoff durch Methylieren in die Fünfwertigkeit übergeführt. Die Darstellung des bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen Acetyldihydrocodeins, desgleichen die von Dihydrocodeinjodmethylat und Acetyldihydrocodeinjodmethylat findet sich im Versuchsteil.

1. Oxydation von Acetylcodein.

Die Beobachtung des Drehungsvermögens bei der Oxydation von Acetylcodein ergab die bei den früheren Wahrnehmungen festgestellte Tatsache, daß dasselbe mit der Oxydation von Acetylcodein nicht parallel läuft. Nach dem Zusammenbringen der beiden Lösungen war

$$[\alpha]_D = -208.5^\circ;\ l = 1;\ c = 4.$$

Bereits nach 15 Minuten langem Erwärmen auf dem Wasserbade schied sich Mercuroacetat ab. Nach der Oxydation war

$$[\alpha]_D = -87.5^\circ;\ l = 1;\ c = 4.$$

Das Drehungsvermögen hatte ähnlich wie bei dem Codein erheblich abgenommen, war aber im Gegensatz zum Dihydrocodein nicht in das Gegenteil übergegangen.

Das überschüssige Mercuriacetat wurde wieder durch Schütteln mit metallischem Quecksilber, das organisch gebundene Quecksilber durch Kochen mit Ameisensäure entfernt, die Lösung ammoniakalisch gemacht und ausgeäthert. Das Resultat war in geringer Ausbeute eine Base, die allerdings nicht kristallinisch zu erhalten war, deren salzsaures Salz vom Schmp. 137—139° C jedoch gut kristallisierte. Genau dasselbe Resultat ergab ein in der Siedehitze durchgeführter Versuch.

2. Oxydation von Acetyldihydrocodein.

Nach diesem Versuch mußte die Oxydation von Acetyldihydrocodein in der gleichen Weise vor sich gehen. Dies war auch tatsächlich der Fall. Es fand die Abscheidung der erforderlichen Menge

Mercuroacetat statt. Auch die Beobachtung des Drehungsvermögens, das vor der Oxydation

$$[\alpha]_D = -120^\circ;\ l = 1;\ c = 2.0,$$

nach dem Zusammenbringen mit Mercuriacetat

$$[\alpha]_D = -110^\circ;\ l = 1;\ c = 1.0,$$

nach dem Abscheiden von der Hälfte des theoretisch berechneten Mercuroacetats

$$[\alpha]_D = -35^\circ;\ l = 1;\ c = 1.0,$$

nach vollständiger Oxydation

$$[\alpha]_D = +10^\circ;\ l = 1;\ c = 1.0,$$

nach dem Entfernen überschüssigen Mercuriacetats

$$[\alpha]_D = +50^\circ;\ l = 1;\ c = 0.4,$$

und nach dem Entquecksilbern durch Kochen mit Ameisensäure

$$[\alpha]_D = +75.75^\circ;\ l = 1;\ c = 0.33$$

war, entsprach in etwa dem des Dihydrocodeins, wenngleich auch in diesem Falle die Drehungsumkehrung nicht in dem starken Maße erfolgt wie beim ersteren.

Durch Ausschütteln mit Äther und Chloroform wurde eine ölig-harzige Masse erhalten, die ebenso wie das Oxydationsprodukt des Dihydrocodeins durch Anreiben mit Petroläther fest wurde, aber in keiner Weise — auch nicht in Form der Salze — kristallinisch erhalten werden konnte.

Die beiden beim Acetylcodein und Acetyldihydrocodein durchgeführten Versuche ergeben, daß trotz der Acetylierung der Hydroxylgruppe eine Oxydation einsetzt. Die bei den bisherigen Versuchen erwogene Vermutung, die Angriffsstelle des Mercuriacetats in der alkoholischen Hydroxylgruppe zu suchen, ist damit widerlegt.

3. Oxydation von Codeinjodmethylat.

Als letzte Möglichkeit blieb mir noch die Überführung des Stickstoffs in die Fünfwertigkeit. Führte man den Stickstoff durch Methylierung in die höhere Wertigkeit über, so war die letzte wahrscheinliche Oxydationsmöglichkeit verschlossen. Sollte wider Erwarten die Oxydation eintreten, so hätte man nach weiteren Angriffsstellen suchen müssen. Diese Aufgabe erübrigte sich aber nach dem Versuche der Oxydation von Codeinjodmethylat bzw. Dihydrocodeinjodmethylat und Acetylcodeinjodmethylat bzw. Acetyldihydrocodeinjodmethylat.

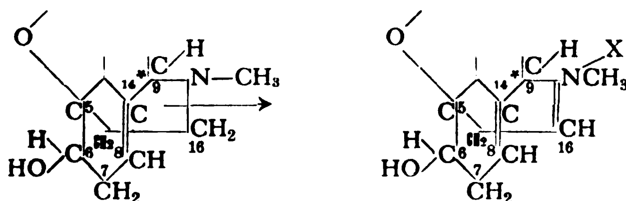
Die Oxydation sowohl des Codeinjodmethylates als auch des Dihydrocodeinjodmethylates wurde in der früher beschriebenen Weise durchgeführt. Ein kurzes Erhitzen, tagelanges Erwärmen und darauffolgendes Stehen hatten keinerlei Einwirkung auf das Codeinjodmethylat bzw. Dihydrocodeinjodmethylat, d. h. es fand keinerlei Abscheidung von Mercuroacetat und damit keine Oxydation statt. Wenngleich auch keine Oxydation stattgefunden hatte, war immer

noch die Möglichkeit einer Mercurierung gegeben. Aber auch eine solche war ausgeblieben. Ein Beweis für diese Erscheinung lag in der Entfernung des überschüssigen Mercuriacetats mit metallischem Quecksilber: das angewandte Mercuriacetat konnte auf diese Weise quantitativ als Mercuroacetat zurückgewonnen werden. Es hatte also weder Oxydation noch Mercurierung stattgefunden.

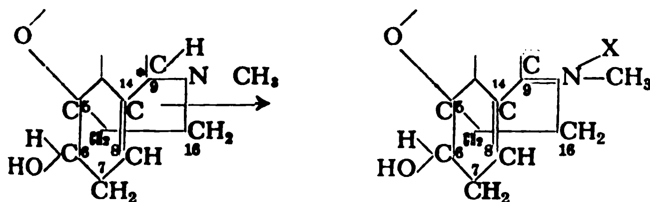
Zu dem gleichen Ergebnis führten uns die Oxydationsversuche von Acetylcodeinjodmethylat und Acetyldihydrocodeinjodmethylat.

Schlußbetrachtungen.

Aus der vorliegenden Arbeit ergibt sich, daß die Oxydation beim Codein, Dihydrocodein und Derivaten beider am Stickstoff einsetzt, während dieselbe auf die doppelte Bindung zwischen C_8 und C_{14} und auf die Hydroxylgruppe in C_6 keinerlei Einfluß hat. Die Oxydationsversuche, die von den methylierten Derivaten ausgingen, ließen weder Oxydation noch Mercurierung eintreten. Diese Erscheinung führte nun zu dem Schluß, daß die Mercurierung erst nach voraufgegangener Oxydation stattfindet. Durch die Oxydation muß also ein Ringsystem entstehen, das besonders leicht für die Mercurierung zugänglich ist. Aus den Arbeiten Gadamers und seines Mitarbeiters von der Bruck[28]) geht hervor, daß die Mercurierung in den meisten Fällen an einem tertiären C-Atom stattfindet. Es müßte also durch die Oxydation ein tertiäres C-Atom entstanden sein. Dies ist nur der Fall, wenn man zwischen N und C_{16} eine doppelte Bindung annimmt.



Eine doppelte Bindung zwischen C_9 und N wird kaum gebildet werden können,

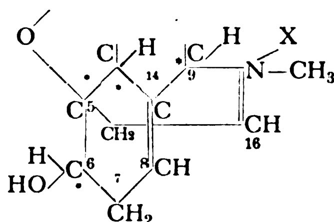


denn dadurch würde in C_9 ein quartäres C-Atom entstehen, das die Anlagerung von Quecksilber unmöglich erscheinen läßt. Gegen eine

[28]) Archiv d. Pharm. 261, 117 (1923).

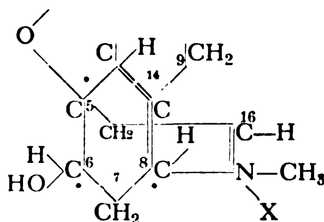
solche Bindung würden dann auch noch die bei der Beobachtung des spezifischen Drehungsvermögens gemachten Erfahrungen sprechen, denn dann könnten die das Drehungsvermögen beeinflussenden Substituenten nicht in der Nähe eines asymmetrischen bzw. an einem tertiären C-Atom eingetreten sein, da durch die doppelte Bindung zwischen C_9 und N die Asymmetrie von C_9 aufgehoben werden würde. Eine Erklärung der Drehungsänderung in den noch vorhandenen asymmetrischen C-Atomen zu geben, erscheint nach dem Dargelegten, aus dem hervorgeht, daß der Substituent an einem asymmetrischen C-Atom oder in der Nähe eines solchen eintritt, ausgeschlossen, da die noch vorhandenen asymmetrischen C-Atome in C_5, C_6 und C_{13} vom Stickstoff zu weit entfernt sind.

Die Entstehung eines solchen wie oben angedeuteten Ringsystems läßt sich nach der Formel von Knorr-Pschorr gut erklären.



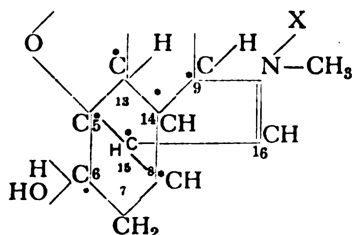
In C_{16} würde ein tertiäres C-Atom entstehen und in C_9 ein solches bereits vorliegen, die dann die Substitution durch zwei Moleküle Quecksilber ohne weiteres zuließen.

Die Formel von Gadamer hat die für die Annahme eines Seitenringes mit einer Doppelbindung zwischen N und C_{16} nötige Vorbedingung, d. h. die Entstehung eines tertiären C-Atoms — eben C_{16} — ist gegeben



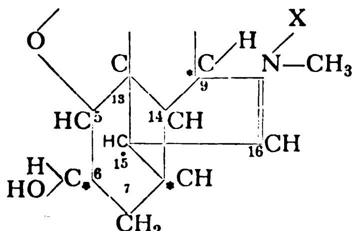
und das benachbarte asymmetrische C-Atom ist in C_8 vorhanden.

Bei der Formel von Freund entsteht desgleichen in C_{16} ein tertiäres C-Atom, wohingegen das notwendige, benachbarte asymmetrische C-Atom sowohl in C_9 als auch in C_{15} angenommen werden kann.

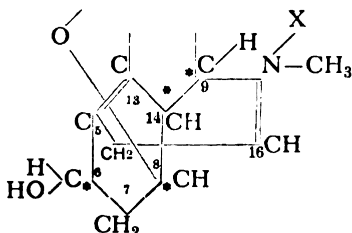


Die größte Wahrscheinlichkeit für eine Substitution durch Quecksilber hat C_9, da dieselbe für C_{15} aus stereochemischen Gründen ziemlich ausgeschlossen erscheint.

Das gleiche gilt für die Formel von Robinson, bei der



die Substitution am asymmetrischen C_{15} aus dem bei der Freundschen Formel und an C_5, C_6, C_8, C_{13} und C_{14} aus dem bei der Knorrschen Formel angeführten Grunde wenig wahrscheinlich ist, während die Formel von Faltis



der von Knorr-Pschorr bezüglich des Eintritts des Quecksilbers entsprechen würde.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit möchten wir in folgendem zusammenfassen:

1. Die Oxydation von Codein verläuft derart, daß sich die für dieAboxydation von zwei H-Atomen berechnete Menge von Mercuroacetat quantitativ abscheidet. Das gleiche gilt vom Dihydrocodein und den Acetylprodukten.
2. Ein Fassen des quecksilberfreien Oxydationsproduktes vom Codein ist zur Zeit nicht möglich gewesen; beim Dihydrocodein wird dasselbe zwar quecksilberfrei, aber nicht kristallinisch erhalten.

3.. Das Drehungsvermögen ist nicht direkt von der Oxydation abhängig, sondern von dem Eintritt eines Substituenten in das Molekül; in diesem Falle von dem Quecksilber.

4. Die Substitution durch Quecksilber findet an einem asymmetrischen C-Atom oder in der Nähe eines solchen statt.

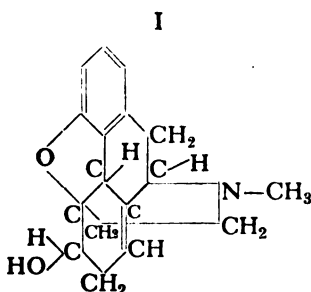
5. Mercurierung findet erst nach voraufgegangener Oxydation statt, durch die ein Ringsystem gebildet wird, das besonders leicht der Mercurierung zugänglich ist.

6. Die Oxydation setzt in allen Fällen am dreiwertigen Stickstoff ein.

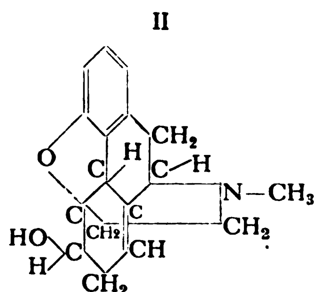
7. Die Reduktion des Oxydationsproduktes des Codeins führt in der Hauptsache, die des Dihydrocodeins vollständig zum Ausgansmaterial zurück.

Die Oxydation des Codein (1) stereoisomeren Isocodeins II, das sich von dem ersteren nur durch die Stellung des H-Atoms und der OH-Gruppe in C_6 unterscheidet,

I

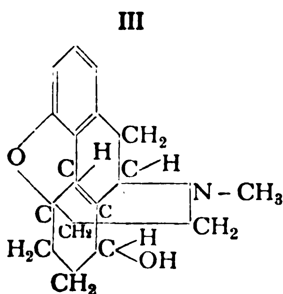


II

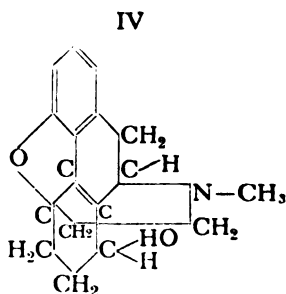


muß zwangsläufig in derselben Weise stattfinden, wohingegen die Möglichkeit anderer Ergebnisse bei einer Oxydation zweier weiterer Isomeren des Codeins

III



IV



der unter sich stereoisomeren Pseudo- (III) und Allopseudocodeine IV nicht ausgeschlossen erscheint. Versuche in dieser Richtung werden weiter fortgeführt.

Experimenteller Teil.

A. Oxydationsversuche, die vom Codein ausgehen.

1. Versuch.

25 g Codein wurden in 10 g Eisessig und zirka 150 ccm Wasser gelöst; die Lösung auf 200 ccm aufgefüllt:

$$\alpha = -30^{\circ}20'; \ [\alpha]_D = -120.8^{\circ}.$$

Zu obiger Lösung gibt man 800 ccm einer Mercuriacetatlösung, die 217 g Mercuriacetat im Liter gelöst enthält. Zur besseren Lösung des Mercuriacetats wurden 30 g Eisessig zugegeben. Das Drehungsvermögen der Mercuriacetatlösung betrug

$$\alpha = -5^{\circ}\,52'; \ [\alpha]_D = -110.4^{\circ}.$$

Das Drehungsvermögen wurde genau beobachtet und betrug nach

12 Stunden	. . . .	$\alpha = -11^{\circ}\,25'$
24 „	. . . .	$\alpha = -14^{\circ}\,22'$
36 „	. . . .	$\alpha = -17^{\circ}\,30'$
48 „	. . . .	$\alpha = -18^{\circ}\,25'$
60 „	. . . .	$\alpha = -19^{\circ}\,37'$
72 „	. . . .	$\alpha = -20^{\circ}\,15'$
84 „	. . . .	$\alpha = -20^{\circ}\,42'$
96 „	. . . .	$\alpha = -20^{\circ}\,30'$
108 „	. . . .	$\alpha = -20^{\circ}\,30'$
240 „	. . . .	$\alpha = -19^{\circ}\,45'$

Die Einwirkung des Mercuriacetats auf die Codeinlösung fand in der Kälte statt. Die Abscheidung vom Mercuroacetat erfolgte nur sehr langsam und betrug nach

12 Tagen	. . . .	11.31 g
45 „	. . . .	16.30 g
103 „	. . . .	12.10 g
175 „	. . . .	3.50 g
insgesamt 175 Tagen	. . . .	43.21 g

Für die Aboxydation von 2 H-Atomen wurden nach der Gleichung:

Mol.-Gew. d. Codeins : Mol.-Gew. d. Mercuriacetats = angew. Menge : X

43,39 g Mercuroacetat berechnet.

Nachdem sich die berechnete Menge Mercuroacetat nahezu quantitativ abgeschieden hatte, wurde zur Abscheidung des überschüssigen Mercuriacetats geschritten, die in der Weise bewerkstelligt wurde, daß die Lösung so lange mit 22 g metallischem Quecksilber geschüttelt wurde, bis eine mit 6 g metallischem Quecksilber geschüttelte Probe sich nicht mehr trübte. Das auf diese Weise abgeschiedene Mercuroacetat wurde durch 15 g Filtrierpapierbreies abgesaugt. Hierbei fand wegen der kolossalen Schaumbildung eine große Wulffsche Flasche Verwendung.

Nach dem Trocknen des Mercuroacetats an der Luft gibt das Gewicht, vermindert um das angewandte Quecksilber und Filtrierpapier, die Menge des unverbrauchten Mercuriacetats. Entspricht dieses, vermehrt um das auf Mercuriacetat umgerechnete, abgeschiedene Mercuroacetat nicht der angewandten Menge, so hat eine Mercurierung stattgefunden.

Der nach dem Trocknen hinterbliebene Rückstand wog abzüglich des angewandten Quecksilbers und Filtrierpapierbreies 17.6 g.

Rechnet man die abgeschiedenen 43.21 g Mercuroacetat nach der Formel

$$\text{Mol.-Gew. } (CH_3COO)_2Hg_2 : \text{Mol.-Gew. } (CH_3COO)_2Hg = \text{abgeschiedenes } (CH_3COO)_2Hg_2 : X$$

auf Mercuriacetat um, so ergeben sich 26.52 g Mercuriacetat. Da die unverbrauchte Menge Mercuriacetat 17.6 g und die auf Mercuriacetat umgerechnete, ausgeschiedene Menge Mercuroacetat 26.52 g, zusammen also 44.12 g betragen, aber 173.6 g (= 800 ccm der Mercuriacetatlösung, die 217 g im Liter gelöst enthält) angewandt wurden, so hat eine Mercurierung stattgefunden.

Das vom metallischen Quecksilber und Mercuroacetat befreite Filtrat wurde an der Luft eingedunstet. Hierbei resultierte eine feste, schellackartige Masse: das organisch gebundenes Quecksilber enthaltende Oxydationsprodukt.

Erhalten wurden zirka 100 g.

2. Versuch.

25 g Codein wurden in 10 g Eisessig und zirka 150 ccm Wasser gelöst; nach Lösung auf 200 ccm aufgefüllt und der Drehwinkel bestimmt:

$$\alpha = -30^\circ 20'; \ [\alpha]_D = -120.8^\circ.$$

Diese Lösung wurde mit einer Mercuriacetatlösung, die 217 g Mercuriacetat im Liter gelöst enthielt, auf 1000 ccm aufgefüllt. Sofort nach dem Zusammenbringen der beiden Lösungen betrug

$$\alpha = -6^\circ; \ [\alpha]_D = -120^\circ.$$

Eine genaue Beobachtung des Drehwinkels ergab folgende Werte:

nach	2	Tagen war	$\alpha = -19^\circ 16'$
„	4	„ „	$\alpha = -20^\circ 17'$
„	8	„ „	$\alpha = -20^\circ 42'$
„	12	„ „	$\alpha = -19^\circ 51'$

Die Abscheidung des Mercuroacetats betrug

nach	12	Tagen	9.88 g
„	45	„	20.80 g
„	103	„	7.10 g
„	175	„	4.00 g
nach insgesamt	175	Tagen	41.78 g

während im ersten Versuch, der zur gleichen Zeit angesetzt wurde, die Abscheidung des Mercuroacetats quantitativ verlief, war dies beim zweiten Versuch nicht der Fall, indem eine Differenz von 1.6 g auftrat. Trotzdem wurde die Lösung in der beim ersten Versuch angegebenen Weise weitergeführt, d. h. das überschüssige Mercuri-acetat wurde durch Schütteln mit metallischem Quecksilber entfernt.

Die unverbrauchte Menge Mercuriacetat betrug 13.3 g und das auf Mercuriacetat umgerechnete, ausgeschiedene Mercuroacetat 25.64 g. Da die Summe der beiden — 38.94 g — nicht der angewandten Menge Mercuriacetats 173.6 g (800 ccm $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetat-lösung) entsprach, hat wiederum Mercurierung stattgefunden.

Das organisch gebundenes Quecksilber enthaltende Oxydations-produkt betrug etwas über 80 g.

In bezug auf das in beiden Versuchen erhaltene Oxydations-produkt bzw. die quantitative Ausbeute ist zu bemerken, daß vor dem Eindunsten einige Vorversuche mit der Lösung unternommen wurden.

Dieses Oxydationsprodukt wurde zunächst analysiert.

I. Quecksilberbestimmungen im Oxydations-produkt.

Die Quecksilberbestimmung erfolgte:

1. und 2. nach Carius:

0.3392 g angewandte Sbst. verbrauchten 16.6 ccm $n/_{10}$ Rhodanammonium-lösung vom Titer 1.16, die 19.25 ccm $n/_{10}$ Rhodanammoniumlösung und 0.1925 g Hg entsprechen.

Das Oxydationsprodukt enthielt somit 56.75% Hg.

Ber.: Hg 56.90.

0.3398 g angewandte Sbst. verbrauchten 16.5 ccm $n/_{10}$ Rhodanammonium-lösung vom Titer 1.16, die 19.14 ccm $n/_{10}$ Rhodanammoniumlösung und 0.1914 g Hg entsprechen, bzw. 56.33% Hg.

3. Auf mikroanalytischem Wege:

12.290 mg des getrockneten Oxydationsproduktes wurden mit ca. 10 ccm konzentrierter H_2SO_4 in einem Reagenzglas versetzt und über kleiner Flamme so lange erhitzt, bis die Lösung vollkommen klar (wasserhell) war. Hierzu wurden mehrere Stunden benötigt. Alsdann wurde die Lösung in ein Mikro-Zeisel-Röhrchen gespült und etwas verdünnt. Das Quecksilber wurde mit Schwefelwasserstoff gefällt, zur Vertreibung des überschüssigen Schwefel-wasserstoffes Kohlensäure durchgeleitet, durch ein Mikrosaugröhrchen ab-gesaugt, eine halbe Stunde im Trockenschrank getrocknet, 20 Minuten im Exsiccator abgekühlt und alsdann gewogen. Das HgS wog 8.278 mg, was 57.3% Hg entspricht.

II. Essigsäurebestimmmung.

Die Essigsäurebestimmung wurde mittels der Wasserdampf-destillation nach Fresenius[29]) ausgeführt.

---

29) Zeitschr. f. analyt. Chem. 5, 315; 14, 172.

0.7550 g des getrockneten wasserfreien Materials wurden mit 20 ccm H_2O und 20 ccm H_3PO_4 im Schnürkolben vorsichtig auf dem Sandbade erhitzt. Nach dem der Kolbeninhalt bis auf einen dickflüssigen Rückstand überdestilliert war, wurde durch Einleiten von Wasserdampf so lange weiterdestilliert, bis das Destillat nicht mehr sauer reagierte. Dann wurde dasselbe auf 500 ccm aufgefüllt und mit KOH zurücktitriert.

a) 50 ccm Sbst.: 27.0 ccm $n/_{10}$ KOH = 162 mg CH_3COOH. — b) 0.5392 g Sbst.: 18.0 ccm $n/_{10}$ KOH = 108 mg CH_3COOH. — c) 0.5578 g Sbst.: 19.2 ccm $n/_{10}$ KOH = 115.2 mg CH_3COOH. — d) 0.7624 g Sbst.: 26.00 ccm $n/_{10}$ KOH.

Ber.: CH_3COOH = 21.33.
Gef.: CH_3COOH = 21.45, 20.03, 20.60, 20.52.

III. Bestimmung von C und N im Oxydationsprodukt.

Die Bestimmung von C und N wurde nach der Methode von Fritsch[30]) ausgeführt.

a) Die angewandte Substanz betrug 0.2300 g und die Gewichtszunahme der Kalilauge 0.1808 g, was 21.44% C entspricht.

Bei der Stickstoffbestimmung wurde mit $n/_{10}$ HCl titriert, und zwar wurden 1.54 ccm $n/_{10}$ HCl verbraucht. Die Berechnung ergab 1.16% N, berechnet 0.99% N.

b) Angewandt wurden 0.3106 g Oxydationsprodukt. Die Gewichtszunahme der vorgelagerten Kalilauge betrug 0.2574 g, woraus sich 22.61% C ergaben.

Bei der Stickstoffbestimmung wurden 2.15 ccm $n/_{10}$ HCl verbraucht, die 0.99% N entsprechen.

IV. Feuchtigkeitsbestimmung.

5.0298 g des Oxydationsproduktes wurden im Exsiccator über konz. Schwefelsäure getrocknet. Der Gewichtsverlust betrug

nach 2 Tagen	0.1984 g
„ 5 „	0.2514 g
„ 9 „	0.2576 g
„ 12 „	0.2576 g
„ 14 „	0.2576 g

Der Gehalt an Feuchtigkeit ergibt sich aus der Gleichung:

$$5.0298 : 0.2576 = 100 : X$$
$$X = 5.12.$$

Das Oxydationsprodukt enthielt somit 5.12% H_2O.

V. Bestimmung des Alkaloidgehaltes im Oxydationsprodukt.

1 g Oxydationsprodukt wurde in 20 g H_2O gelöst und unter Eiskühlung solange mit 1%iger $KMnO_4$-Lösung tropfenweise versetzt, bis sofortige Entfärbung nicht mehr eintrat. Hierzu wurden 26.5 ccm = 0.265 g $KMnO_4$ benötigt.

---

[30]) Annalen **294**, 79.

$$316\ KMnO_4 = 48$$
$$316 : 48 = 265 : X$$
$$X = 4.01.$$

In 1 g Oxydationsprodukt sind somit etwa 0.2 g Alkaloid enthalten.

Nachdem das quecksilberhaltige Oxydationsprodukt in angeführter Weise analysiert worden war, wurde nunmehr versucht, die freie Base zu erhalten, d. h. das organisch gebundene Quecksilber zu entfernen. Alle die vielen Versuche, die insgesamt ausgeführt wurden und negativ verliefen, ausführlich darzulegen, würde zu weit führen. Aus dieser Erwägung heraus sei nur den wichtigsten Versuchen, die sich nur durch Änderung der Versuchsbedingungen von den übrigen unterscheiden, an dieser Stelle ein Platz eingeräumt, wobei es nicht unterlassen werden soll, die als weniger wichtig bezeichneten Versuche in kurzen Worten, d. h. die Änderung der Versuchsbedingungen anzudeuten.

I. Versuche zur Entquecksilberung des Oxydationsproduktes.

1. Mit H_2S in saurer Lösung.

10 g Oxydationsprodukt wurden in H_2O gelöst und mit H_2S gesättigt. Das sich von dem üblichen HgS-Niederschlag durch ein schlammiges Aussehen unterscheidende HgS wurde abfiltriert, das Filtrat mit Äther und Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Abdunsten des Äthers bzw. des Chloroforms resultierte eine ölig-harzige Masse in geringer Ausbeute. Sie betrug (Äther- und Chloroformauszug) 0.192 g, während die Theorie 2.33 g freie Base erwarten ließ.

Zu demselben Resultat mit noch geringerer Ausbeute gelangten wir bei der Entquecksilberung

2. Mit schwefliger Säure und

3. Mit Natriumthiosulfat.

Schlugen die Versuche in saurer Lösung fehl, so war als nächstes der Versuch in alkalischer Lösung gegeben. Zu diesem Zwecke sollte das organisch gebundene Quecksilber entfernt werden

4. Mit frischem $(NH_4)_2S$.

10 g Oxydationsprodukt wurden in wenig H_2O gelöst und ammoniakalisch gemacht. Hierbei schied sich bereits Quecksilber ab. Dann wurde mit H_2S in der Wärme gefällt und der HgS-Niederschlag, der sich im Gegensatz zu der in saurer Lösung mit H_2S entquecksilberten Probe gut filtrieren ließ, abfiltriert und mit heißem H_2O ausgewaschen.

Das Filtrat wurde auf dem Wasserbade eingedunstet, wobei sich das Filtrat rotbraun färbte und mit einer Haut überzog. Ferner schieden sich neben Schwefel und Schwefelquecksilber noch starke Verunreinigungen ab. Nach mehrmaligem Wiederaufnehmen mit Wasser — hierbei schied sich jedesmal ein amorphe, schmutzige Masse aus, von der abfiltriert wurde — wurde wieder eingedunstet. Der hinterbleibende Rückstand wurde mit salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen. Beim Abdunsten sowohl an der Luft als auch im

Exsiccator zeigten sich in der ölig-harzigen Masse, die noch mit Quecksilbersulfid verunreinigt war, kleine feine Nadeln, die zu isolieren nicht gelang. Die im Kristallisierschälchen enthaltene Masse, bestehend aus einem Harz, Quecksilbersulfid und nur unter dem Mikroskop sichtbaren Kristallen wog 0.3148 g, während die Theorie an reiner freier Base 2.33 g erfordert.

Nach diesem Ergebnis mußte das Alkaloid von dem Quecksilbersulfidschlamm festgehalten werden. Um dies festzustellen, wurde derselbe getrocknet und gewogen. Während sich theoretisch nur 1.16 g HgS abscheiden durften, hatte der gewogene Niederschlag ein Mehrgewicht von 2.04 g. Weiterhin wurde eine Probe des HgS-Niederschlages im Glühröhrchen erhitzt. Hierbei zeigte sich neben dem zu erwartenden Quecksilberspiegel eine deutliche Abscheidung von Kohle, die auf die Anwesenheit von organischer Substanz schließen ließ. War somit der Nachweis erbracht, daß das Alkaloid in dem Quecksilbersulfidniederschlag zu suchen sei, so wurde versucht, dasselbe aus dem Niederschlag zu gewinnen.

Dieserhalb wurde der HgS-Niederschlag mit salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen und wieder mit H_2S gesättigt. Das vom HgS-Niederschlag befreite Filtrat wurde eingeengt. Aus diesem schieden sich dann kleine Kristalle aus, die sich als Chlorammonium erwiesen. Nach diesem Versuch war das Alkaloid immer noch im HgS-Niederschlag enthalten.

9. War dieser Versuch mißlungen, so ließ ein Behandeln mit Alkohol, Äther, Chloroform oder Aceton die Gewinnung des Alkaloids möglich erscheinen. Aber auch diese Versuche zeitigten negative Resultate.

Der Versuch der Entquecksilberung:

5. Mit frischem $(NH_4)_2S$ unter Druck

ließ das Quecksilbersulfid ansehnlicher erscheinen, führte jedoch zu denselben Resultaten wie bei dem unter 4 beschriebenen Versuch.

Ausgehend von der Annahme, daß das Quecksilber sehr fest im Molekül gebunden sei, wurde nunmehr das Quecksilber gelockert, und zwar

6. Durch Ansäuern mit HCl und Zerlegung durch H_2S.

5 g Oxydationsprodukt wurden in wenig H_2O gelöst und alsdann mit HCl versetzt: hierbei entstand ein dicker, weiß-grauer Niederschlag, der sich bei starkem Erhitzen zum weitaus größten Teile wieder löste. In die heiße Lösung wurde H_2S eingeleitet und dann von dem entstandenen HgS-Niederschlag abfiltriert.

Das Filtrat zeigte dieselben Erscheinungen wie bei der Behandlung mit frischem $(NH_4)_2S$.

Dem Niederschlag konnte gleichfalls das Alkaloid in keiner Weise entzogen werden.

In derselben Weise, wie soeben angegeben, wurden nachstehende Versuche durchgeführt:

7. Durch Ansäuern mit HCl und Zerlegung durch H_2S unter Druck.

8. Durch Ansäuern mit HCl und getrennte Zerlegung des entstandenen Niederschlages und des Filtrates.

9. Wie unter 6, aber mit HBr.
10. Wie unter 7, aber mit HBr.
11. Wie unter 8, aber mit HBr.
12. Wie unter 6, aber mit HCN.
13. Wie unter 7, aber mit HCN.
14. Wie unter 8, aber mit HCN.
15. Wie unter 6, aber mit KCN.
16. Wie unter 7, aber mit KCN.
17. Wie unter 8, aber mit KCN.
18. Wie unter 6, aber mit NCSH.
19. Wie unter 7, aber mit NCSH.
20. Wie unter 8, aber mit NCSH.

21. Durch Versuch zur Darstellung eines Quecksilberchloriddoppelsalzes[31]).

Ausgehend von der Tatsache, daß sich Quecksilberchloriddoppelsalze leicht und gut kristallinisch erhalten lassen, wurde folgender Versuch unternommen.

1 g Oxydationsprodukt wurde in wenig H_2O gelöst, und die Lösung mit der theoretisch erforderlichen Menge Jodlösung versetzt. Hierzu wurden 28.5 ccm $n/_{10}$ Jodlösung benötigt. Während sich zuerst ein rotbrauner Niederschlag ausschied, nahm dieser bei weiterer Zugabe von $n/_{10}$ Jodlösung eine gelbliche Farbe an. Der Niederschlag — rotes Quecksilberoxyd schied sich bereits aus — wurde abgesaugt und getrocknet. Er wog 1.386 g, während nach der Theorie nur 1.19 g Jodquecksilbersalz entstehen dürfen.

In dem Filtrat zeigte sich mit Wismutjodidjodkalium keinerlei Alkaloidreaktion.

Der Niederschlag wurde mit Chlorsilber umgesetzt. Das vom Jodsilber befreite Filtrat gab ebenfalls keine Alkaloidreaktion, so daß auch von diesem Wege, zu einem kristallinischen Körper zu kommen, abgesehen werden mußte.

22. Durch H_2S in „Statu nascendi".

1 g Oxydationsprodukt wurde in 30 ccm H_2O gelöst und mit 20 ccm K_2S versetzt. Es bildete sich anfänglich ein gelblich schmutziger Niederschlag, der sich beim Umschwenken wieder löste. Man läßt nun tropfenweise Essigsäure hinzufließen, bis kein H_2S mehr entsteht. Alsdann wurde in die Lösung Kohlensäure eingeleitet und das abgeschiedene Schwefelquecksilber durch Filtrierpapierbrei abgesaugt.

Das Filtrat wurde auf dem Wasserbade eingeengt, wobei sich kleine Kristalle abschieden, die abgesaugt wurden. Diese erwiesen sich als Kaliumacetat, während bei ihrer Auflösung in heißem Wasser mit Wismutjodidkalium keine Alkaloidreaktion entstand.

---

[31]) Arch. f. Pharm. 255, 191 (1917).

23. Durch Zerlegen mit Schwefelalkali und gleichzeitiges Verkochen mit KOH.

5 g Oxydationsprodukt wurden in 50 ccm H_2O gelöst und mit 50 ccm Schwefelalkali versetzt. Um diese Lösung etwa 16%ig KOH-haltig zu erhalten, wurden derselben 100 ccm 33%ige KOH zugesetzt und dann verkocht. Nach mehrstündigem Kochen wurde vom HgS abfiltriert.

Beim Ausschütteln mit Äther und Chloroform lösten sich hierin kaum wägbare Spuren.

Eine Probe mit Wismutjodidkalium fiel negativ aus.

Der getrocknete HgS-Niederschlag wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Hierin löste sich nur Schwefel, während das Alkaloid vom Quecksilbersulfidschlamm festgehalten wurde.

24. Durch Zerlegen mit H_2S und Erwärmen mit Ameisensäure.

5 g Oxydationsprodukt wurden in wenig H_2O gelöst und mit H_2S gesättigt. Hierauf wurde die Lösung mit dem HgS-Niederschlag mit 10 ccm Ameisensäure versetzt und 3½ Stunden am Rückflußkühler erhitzt; wiederum mit H_2S gesättigt und nochmals 1½ Stunden erhitzt. Hierauf wurde das HgS abfiltriert und nach dem Alkalisieren die Lösung mit Äther und Chloroform ausgeschüttelt. Hierin lösten sich 0.87 g, die, über das bromwasserstoffsaure Salz gereinigt, in die freie kristallisierende Base übergeführt wurden.

Die Base hatte den Schmp. 153°; der Mischschmelzpunkt mit Codein lag ebenfalls bei 153°. Aus dieser Tatsache, ferner dem gleichen Drehungsvermögen und denselben Farbreaktionen — klar bleibende Lösung auf Zusatz von konzentrierter H_2SO_4, die beim Erwärmen eine blaue Farbe annahm und die sich auf Zusatz von Eisenchlorid zu einem dicken blauen Niederschlag verdichtete, — wurde die Base als Codein angesprochen.

25. Durch Zerlegung mit H_2S und Versuch zur Darstellung eines Goldsalzes.

10 g Oxydationsprodukt wurden in wenig H_2O gelöst, und das Quecksilber mit H_2S ausgefällt. Nach dem Abfiltrieren des HgS-Niederschlages wurde fraktioniert mit Goldchlorid gefällt. Die sich abscheidenden Verunreinigungen wurden abfiltriert, und das Filtrat nach Zusatz einiger Tropfen verdünnter Salzsäure auf dem Wasserbade erwärmt. Hierbei schied sich metallisches Gold ab, während das Goldsalz der freien Base nicht zu erhalten war.

26. Durch Lockerung mit metallischem Kupfer.

1 g Oxydationsprodukt wurde in wenig H_2O (stark konzentriert) gelöst und mit 1.2 g fein verteiltem Kupfer versetzt, mehrere Tage auf dem Wasserbade erwärmt, wobei sich das Quecksilber am Boden niederschlug. Nach mehreren Tagen wurde das Quecksilber durch Filtrierpapierbrei abgesaugt. Eine Probe des Filtrats wurde durch Kochen mit Ameisensäure auf Quecksilber geprüft. Da diese Probe positiv ausfiel, wurde die übrige Lösung nochmals mit 0.5 g fein verteiltem Kupfer versetzt und wiederum mehrere Tage erwärmt.

Hiernach war die Lösung vollkommen quecksilberfrei, hatte jedoch eine tiefbraune Farbe angenommen.

Zur Entfernung des in der Lösung enthaltenen Kupfers wurde in die Lösung Schwefelwasserstoff eingeleitet. Der entstandene Niederschlag, der eine gallertartige, rotbraune Masse darstellte, wurde abfiltriert. Das Filtrat zeigte nunmehr eine hellere Farbe, reagierte aber mit Wismutjodidjodkalium vollkommen negativ.

27. Durch Schütteln mit Zinkstaub.

2 g Oxydationsprodukt wurden in H_2O gelöst und die saure Lösung neutralisiert. Alsdann wurde sie mit 10 g Zinkstaub versetzt und geschüttelt.

Im Gegensatz zu der ursprünglichen Lösung, die beim Schütteln stark aufschäumte, war dies beim Schütteln mit Zinkstaub nicht mehr der Fall. Ferner verlor sich die dunkelbraune Farbe und die Lösung wurde wasserklar.

Nach ca. 20 Minuten langem Schütteln wurde durch Filtrierpapierbrei abgesaugt und eine Probe durch Kochen mit Ameisensäure auf Quecksilber geprüft: es war kein Quecksilber mehr vorhanden.

Das Filtrat wurde, nachdem eine Probe mit Wismutjodidjodkalium geringe Spuren Alkaloide ergab, in drei Teile geteilt.

Teil I wurde ammoniakalisch gemacht und ausgeäthert. Die Ausbeute war so gering, daß eine Wägung nicht erfolgen konnte.

Teil II wurde mit KOH verkocht und ebenfalls ausgeäthert. Das Resultat war gleichfalls negativ.

Teil III wurde auf dem Wasserbade eingeengt. Auch hierbei war die Ausbeute so gering, daß nur einige Farbreaktionen unternommen werden konnten. Diese ergaben nach

Mandelin: sofort tiefblau, dann grün;

Froehde: olivgrün, allmählich nach Blau übergehend;

Erdmann: olivgrün, allmählich dunkelgrün werdend.

Der aus Zink und Quecksilber bestehende Niederschlag wurde getrocknet und dann mit Chloroform geschüttelt. Ein Auflösen des in dem Niederschlag vermuteten Alkaloids war nicht zu bemerken.

Dann wurde der Niederschlag zuerst mit Essigsäure und dann mit HCl versetzt und mehrere Tage auf dem Wasserbade erwärmt, wobei eine starke Wasserstoffentwicklung einsetzte. Vom Zink und Quecksilber wurde dann wieder abfiltriert und nach dem Alkalisieren das Filtrat ausgeäthert. In Äther lösten sich 0.126 g, die in das bromwasserstoffsaure Salz übergeführt wurden. Nach dem Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und dem spezifischen Drehungsvermögen wurde dasselbe als bromwasserstoffsaures Codein angesprochen. Es hatte also Reduktion eingesetzt.

II. Reduktionsversuche mit dem Oxydationsprodukt.

1. Mit Ameisensäure.

20 g Oxydationsprodukt wurden in H_2O auf dem Wasserbade gelöst und solange auf demselben mit Ameisensäure erwärmt, bis sich alles Quecksilber abgeschieden hatte. Von dem sich metallisch abscheidenden Quecksilber wurde abfiltriert, die Lösung ammoniakalisch gemacht und mit Äther und Chloroform ausgeschüttelt. Hierin

lösten sich 3.83 g freie Base, was 83% der Theorie entsprach. Da sämtliche Versuche, das Alkaloid kristallinisch zu erhalten, scheiterten, wurde die freie Base in das bromwasserstoffsaure Salz übergeführt. Dieses zeigte einen Schmelzpunkt von 269—270°. Dieser und auch das spezifische Drehungsvermögen stimmten genau mit dem des bromwasserstoffsauren Codeins überein. Das Salz wurde in die freie Base übergeführt, die nunmehr gut kristallisierte. Ihr Schmelzpunkt lag bei 153°, ihre Farbreaktionen entsprachen vollkommen denen des Codeins, so daß es keinem Zweifel unterlag, daß durch Behandeln mit Ameisensäure eine Reduktion stattgefunden hatte, und daß das Codein zurückgewonnen worden war. Die restlichen 17% konnten nur sehr schwer als l-Bitartrat und, nachdem es ca. 20mal umgelöst worden war, in ganz geringer Ausbeute erhalten werden. Sein Schmelzpunkt lag bei 186°. Infolge des bei diesem Versuch erhaltenen geringen Materials konnten weitere Versuche nicht unternommen werden.

Während bei der Reduktion

2. Mit granuliertem Zink und Salzsäure

bei dem das Zink noch durch Kupfer aktiviert worden war, die Reduktion nicht vollständig verlief, ergab sich dieses Ziel bei der

3. Reduktion mit Zinkstaub und Salzsäure.

20 g Oxydationsprodukt wurden in wenig H_2O gelöst, mit 10 g Zinkstaub versetzt und nach Zusatz von 20 ccm konzentrierter HCl mehrere Tage auf dem Wasserbade erwärmt. Die Lösung, anfänglich dunkelbraun, wurde immer heller, und das Ende der Reduktion wurde in der vollkommen wasserklaren Farbe der Lösung vermutet. Vom unverbrauchten Zink wurde abfiltriert, die Lösung solange mit Ammoniak versetzt, bis der anfangs entstehende Niederschlag von Zinkhydroxyd wieder in Lösung geht und dann mit Äther und Chloroform ausgeschüttelt. Hierbei konnten genau wie bei der Reduktion mit Ameisensäure 80% der Theorie an unverändertem Codein zurückgewonnen werden, während die fehlenden 20% unter schwierigen Arbeiten als Bitartrat erhalten werden konnten. Infolge des vielfachen Umlösens war auch hier die Ausbeute an l-Bitartrat sehr gering. Der Schmelzpunkt lag bei 186°.

Bei der Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens wurde auf Schwierigkeiten gestoßen. Eine starke Konzentration ließ wegen der dunklen Lösung den Lichtstrahl nicht mehr durch. Beim Arbeiten mit stark verdünnten Lösungen — 0.2 g auf 100 ccm und 0.1 g auf 100 ccm — war ein Ablesen des Drehungswinkels nicht mehr möglich, da das l-Bitartrat nur sehr schwach nach rechts drehte. Die Annahme einer optischen Inaktivität hatte jedoch keine Berechtigung.

Bei einer schwächeren Reduktion

4. mit Zinkstaub und Essigsäure in der Kälte und

5. mit Zinkstaub und Essigsäure in der Siedehitze

wurden dieselben Resultate gezeitigt, wie bei der entschieden stärkeren Reduktion mit Zinkstaub und konz. Salzsäure in der Siedehitze.

6. Reduktion mit Natriumamalgam.

a) In saurer Lösung.

5 g oxydiertes Codein wurde in wenig H_2O und einigen Tropfen Essigsäure gelöst. Zu dieser Lösung wurde sukzessive Natriumamalgam gegeben, wobei die Lösung durch Zugabe von Essigsäure stets sauer gehalten wurde. Bei diesem Versuch zeigte sich jedoch, daß das Quecksilber nicht quantitativ zur Abscheidung gebracht werden konnte.

b) In alkalischer Lösung.

Durch weitere Zugabe von Natriumamalgam wurde der Versuch in alkalischer Lösung weitergeführt. Das Quecksilber wurde nunmehr vollständig entfernt. Die Lösung wurde samt dem ausgeschiedenen Quecksilber mit Äther und Chloroform ausgeschüttelt. Hierbei resultierte wieder zu 80% über das bromwasserstoffsaure Salz gereinigtes unverändertes Codein.

Nunmehr wurde vom Quecksilberniederschlag abfiltriert und derselbe gut ausgewaschen. Filtrat und Waschwasser wurden auf ein kleines Volumen eingeengt und dann drei Tage perforiert. Hiernach ließ sich in der Lösung kein Alkaloid mehr nachweisen. Das im Äther Gelöste wurde in einen Exsiccator gestellt, in dem sich Paraffin und alkalische Pyrogallolsäure befand. In dieser Atmosphäre kristallisierte das Alkaloid nicht aus; jedoch gelang es allerdings sehr schwer, ein l-Bitartrat kristallinisch zu erhalten. Aus diesem könnte dann nach mehrmaligem Umlösen die freie Base gut kristallisiert erhalten werden.

Die freie Base schmilzt gegen 55° C., wird dann wieder fest und schmilzt zum zweiten Male bei 88—90° C. Der Mischschmelzpunkt mit Dihydrocodein lag gleichfalls bei 55° C. Konnte aus dieser Tatsache darauf geschlossen werden, daß durch Natriumamalgam eine weitere Reduktion zum Dihydrocodein stattgefunden hatte, so ließ die Analyse keinerlei Zweifel mehr:

$C_{18}H_{23}NO_3$. Ber.: C 71.76, N 4.65.
Gef.: C 71.58, N 4.75.

III. Versuche, das Codein in der Hitze zu oxydieren.

1. Bei einer Temperatur von 87—90° C.

1 g Codein wurde in der berechneten Menge H_2O gelöst.
Nach den Angaben von E. Schmidt[32]) löst sich

1 Teil Codein bei 100° in 15 Teilen H_2O,
1 Teil Codein bei 15° in 80 Teilen H_2O.

Hieraus berechnen sich für die Lösung von 1 g Codein bei 87° C. 25 g H_2O.

Nach Enell[33]) löst sich

1 Teil Codein bei 100° in 15 Teilen H_2O,
1 Teil Codein bei 15° in 115 Teilen H_2O.

---

[32]) E. Schmidt, Lehrb. d. pharm. Chemie, II.
[33]) Ber. 44, II, 2865.

Nach diesen Angaben berechnet man zum Lösen von 1 g Codein bei 87° C. 10 g H_2O.

Zu der Lösung von 1 g Codein in 25 g H_2O wurden nun 32 ccm einer $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetatlösung tropfenweise und unter dauerndem Umschwenken bei einer Temperatur von 85—90° C. während einer halben Stunde zugegeben.

Sofort bei Zugabe weniger Tropfen Mercuriacetatlösung trübte sich die Lösung und alsbald schieden sich größere Mengen Mercuroacetat ab. Nach einer halben Stunde wurde heiß filtriert und das getrocknete Mercuroacetat zur Wägung gebracht. Es wog 0.75 g, während für 2 Äquivalente 1.73 g Mercuroacetat berechnet wurden. Hieraus ergibt sich, daß die Reaktion wenig quantitativ verlief. Während eines Tages wurde die Lösung dann wieder auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Stehen über Nacht hatte sich weiteres Mercuroacetat abgeschieden, und zwar 0.62 g. Es konnte nunmehr erwartet werden, daß beim Wiederholen des Erwärmens während eines Tages und Stehens über Nacht sich die fehlenden 0.36 g ausscheiden würden; dies war nicht der Fall. Daraufhin wurden nochmals 16 ccm $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetatlösung (= 3 Äquivalente) zugegeben und nochmals einen Tag lang auf dem Wasserbade erwärmt. Am anderen Morgen hatte sich aus der nunmehr sehr dunkel gefärbten Lösung kein Mercuroacetat mehr ausgeschieden.

Trotzdem sich das berechnete Mercuroacetat nicht quantitativ abgeschieden hatte, wurde die Lösung bis zur völligen Entquecksilberung mit Ameisensäure auf dem Wasserbade erwärmt.

Vom ausgeschiedenen Quecksilber wurde abfiltriert, die Lösung ammoniakalisch gemacht und mit Äther und Chloroform ausgeschüttelt. Hierbei wurden wiederum 80% der Theorie an unverändertem Codein zurückerhalten.

Die fehlenden 20% konnten auch durch tagelanges Perforieren nicht gefaßt werden. Deshalb wurde versucht, das Alkaloid durch ein Fällungsreagens rein und kristallisiert zu erhalten. Zu diesem Zwecke wurde die die restlichen 20% enthaltende Lösung mit Wismutjodijodkalium ausgefällt und der Niederschlag abfiltriert. Dieser wurde nun in der Weise zerlegt, daß er zunächst in konz. HCl wieder gelöst, und das Wismut durch H_2S ausgefällt wurde. Nach dem Abfiltrieren des Wismutsulfidniederschlages zeigte das Filtrat mit Wismutjodidjodkalium keine positive Alkaloidreaktion: das Alkaloid mußte also wieder vom Wismutsulfidniederschlag festgehalten werden. Daß dem so war, ergab folgender Versuch: der Wismutsulfidniederschlag wurde in heißer konzentrierter Salzsäure wieder gelöst und diese Lösung mit Wismutjodidjodkalium wieder auf Alkaloid geprüft: die Reaktion fiel positiv aus. Nachdem das Wismut wieder mit H_2S gefällt worden war, war die Alkaloidreaktion im Filtrat wieder negativ.

Auch das Auskochen des Wismutsulfidniederschlages mit Alkohol, Äther und Chloroform führte zu keinem Resultat.

2. In der Siedehitze.

1 g Codein wurde in wenig H_2O und 10 Tropfen Eisessig gelöst und dann zum Sieden erhitzt. Zu der siedenden Lösung wurden

16 ccm einer $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetatlösung (= 3 Äquivalente) zugegeben. Nach etwa 10 Min. langem Erhitzen war die Lösung noch vollständig klar. Hierauf wurden weitere 16 ccm $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetatlösung (= 3 Äquivalente) zugegeben und weiter erhitzt; nach 5 Min. trübte sich die Lösung. Diese Trübung verdichtete sich nach Zugabe von weiteren 11 ccm $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetatlösung (= 2 Äquivalente) und wenigen Minuten Erhitzens stark, und alsdann schied sich Mercuroacetat ab. Von diesem wurde abfiltriert; es betrug 1.17 g. Bei weiterem Erhitzen schied sich kein Mercuroacetat mehr ab. Dann wurden nochmals 11 ccm (= 2 Äquivalente) zugegeben und erhitzt; auch hierbei schied sich kein Mercuroacetat mehr ab. Erst nach längerem Stehen (3 Tage) schied sich Mercuroacetat aus, und zwar 0.58 g. Es wurde dann nochmals etwa eine halbe Stunde erhitzt und die Lösung 8 Tage lang im Dunkeln stehen gelassen. Mercuroacetat schied sich dabei nicht mehr aus. Im Gegensatz zu den in der Kälte und auf dem Wasserbade durchgeführten Oxydationen zeigte die Lösung eine helle gelbliche Farbe. Nachdem sich also insgesamt 1.75 g — berechnet 1.73 g Mercuroacetat — abgeschieden hatten, wurde die Lösung zur Entfernung des überschüssigen Mercuriacetats mit 25 g metallischem Quecksilber geschüttelt. Nach 3tägigem Schütteln zeigte eine mit 2 g metallischem Quecksilber geschüttelte Probe keine Trübung mehr. Nach dem Abfiltrieren des Mercuroacetats durch 7 g Filtrierpapierbrei hinterblieben nach dem Trocknen an der Luft abzüglich des angewandten Quecksilbers und Filtrierpapiers 39.02 g Mercuroacetat. Nach dem Entfernen des überschüssigen Mercuriacetats wurde die Lösung auf dem Wasserbade eingeengt. Die resultierende ölig-harzige Masse wurde wieder mit heißem Wasser aufgenommen und alsdann mit Zinkstaub und Salzsäure reduziert, wobei genau dieselben Erscheinungen — 80% unverändertes Codein und 20% l-Bitartrat — auftraten.

Bei einem dritten Versuch, das Codein in der Siedehitze zu oxydieren, wurden genauere Beobachtungen angestellt.

1 g Codein wurde in wenig Wasser und einigen Tropfen Eisessig gelöst und zum Sieden erhitzt. Zu der siedenden Lösung läßt man aus einer Bürette tropfenweise Mercuriacetatlösung zufließen. Nach 8 Minuten und nach Zugabe von 15.1 ccm fanden die ersten Ausscheidungen von Mercuroacetat statt, die nach 11 Minuten und nach Zugabe von 16.7 ccm stärker wurden. Insgesamt wurden 21.6 ccm Mercuriacetatlösung entsprechend 4 Äquivalenten zugegeben und 18 Minuten lang erhitzt. Das ausgeschiedene Mercuroacetat wog 1.41 g.

Die Lösung wurde auf 50 ccm aufgefüllt und der Drehungswinkel bestimmt:

$$\alpha = -3.15^{\circ};\ [\alpha]_D = -157.5^{\circ}\ l = 1;\ c = 2.$$

Bei weiterem Erhitzen während 10 Minuten schied sich kein Mercuroacetat mehr ab. Im übrigen wurde die Lösung genau so behandelt wie oben angegeben: mit metallischem Quecksilber geschüttelt und dann reduziert. Die Resultate waren ebenfalls die gleichen.

IV. Versuche, die von Derivaten des Codeins ausgehen.

1. Vom Acetylcodein.

Das Acetylcodein, Codeinjodmethylat und Acetylcodeinjodmethylat wurden in der von Hesse[34]) angegebenen Weise dargestellt.

1 g Acetylcodein wurde in 5 g Essigsäure gelöst und mit 15 ccm $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetatlösung versetzt. Nach dem Auffüllen auf 25 ccm war

$$\alpha = -8^\circ 37'; \ [\alpha]_D = -208.5^\circ.$$
$$l = 1; \ c = 4.$$

Die Abscheidung vom Mercuroacetat erfolgte bereits nach 15 Minuten beim Erwärmen auf dem Wasserbade. Das Mercuroacetat wurde durch ein gewogenes Allihnsches Röhrchen abgesaugt. Es wog 1.29 g. Nach 14stündigem Stehen war

$$\alpha = -3.5^\circ; \ [\alpha]_D = -87.5^\circ.$$
$$l = 1; \ c = 4.$$

Dann wurde die Lösung mit 35 g metallischem Quecksilber geschüttelt. Hierbei blieb die Lösung vollkommen klar, so daß also kein überschüssiges Mercuriacetat vorhanden war. Vom metallischen Quecksilber wurde abfiltriert und die Lösung ammoniakalisch gemacht. Hierbei entstand ein dicker Niederschlag. Alsdann wurde ausgeäthert. Das in Äther Gelöste betrug 0.36 g. Nach mehrtägigem Perforieren konnten noch 0.07 g gewonnen werden. Alle Versuche, die freie Base kristallinisch zu erhalten, scheiterten, wohingegen die Darstellung eines salzsauren Salzes glückte. Nach mehrmaligem Umlösen konnte dasselbe rein erhalten werden. Sein Schmelzpunkt lag bei 137—139°. Das spezifische Drehungsvermögen war

$$\alpha = +0.4^\circ; \ [\alpha]_D = +40^\circ.$$
$$l = 1; \ c = 1.$$

Die weitere Untersuchung dieses Körpers ist im Gange.

2. Oxydation von Acetylcodein in der Siedehitze.

1 g Acetylcodein wurde in 5 g Eisessig gelöst und zum Sieden erhitzt. Zu der siedenden Lösung wurde aus einer Bürette tropfenweise Mercuriacetatlösung zugegeben. Nach 3.6 ccm und 5 Minuten fanden die ersten Ausscheidungen statt. Vom Mercuroacetat wurde abfiltriert und dasselbe getrocknet: es wog 0.95 g. Für die Aboxydation von zwei H-Atomen berechneten sich 1.521 g Mercuroacetat. Das Filtrat wurde auf 50 ccm aufgefüllt und der Drehungswinkel bestimmt:

$$\alpha = -1^\circ; \ [\alpha]_D = -50^\circ.$$
$$l = 1; \ c = 2.$$

Nach dem Schütteln mit 31 g metallischem Quecksilber und dem Absaugen durch 4 g Filtrierpapierbrei verblieben nach dem Trocknen

---

[34]) Annal. **176**, 191 (1875).

an der Luft 3.1 g Mercuroacetat. Das organisch gebundene Quecksilber wurde durch Kochen mit Ameisensäure entfernt. Beim Alkalisieren fiel die Base wieder aus, die sich in Äther wieder löste. Die Ausbeute, die 0.42 g betrug, ergab wieder das salzsaure Salz. Die fehlenden 50% konnten nicht gefaßt werden.

3. Oxydation von Codeinjodmethylat.

1 g Codeinjodmethylat in 30 ccm $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetatlösung heiß gelöst. Nach einem $^{1}/_{4}$stündigen Erhitzen auf dem Drahtnetz wurde die Lösung 10 Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Stehen über Nacht hatte sich kein Mercuroacetat abgeschieden. Dieser Versuch wurde nochmals wiederholt, aber ohne Erfolg. Das überschüssige Mercuriacetat wurde durch Schütteln mit metallischem Quecksilber entfernt. Abzüglich des angewandten Quecksilbers und Filtrierpapierbreies hinterblieben beim Trocknen an der Luft 10.42 g Mercuroacetat. Diese 10.42 g Mercuroacetat entsprechen 6.4 g Mercuriacetat, während 6.51 g (= 30 ccm $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetatlösung) angewandt wurden. Das Mercuriacetat war also quantitativ zurückgewonnen worden. Zum weiteren Nachweis wurde eine vom Mercuroacetat abfiltrierte Probe mit Ameisensäure gekocht; diese blieb vollkommen klar. Es hatte also weder Oxydation noch Mercurierung stattgefunden.

4. Oxydation von Acetylcodeinjodmethylat.

Der genau in derselben Weise durchgeführte Oxydationsversuch des Acetylcodeinjodmethylates ergab ebenfalls, daß weder Oxydation noch Mercurierung eingesetzt hatte.

V. Versuche, die vom Dihydrocodein ausgehen.

1. Darstellung von Dihydrocodein.

5 g Codein wurden in wenig Alkohol gelöst und mit 0.8 g in wenig Wasser suspendierter Palladiumkohle nach Paal-Skita[35]) reduziert. Die erforderliche Menge Wasserstoff von 373,3 ccm wurde rasch aufgenommen. Nach dem Absaugen der Palladiumkohle kristallisierte das Dihydrocodein in großen Rhomboedern aus. Die Ausbeute betrug in allen Fällen ca. 85%. Der Schmelzpunkt lag bei 55°. Das spezifische Drehungsvermögen war in 96%igem Alkohol bei 0.1 g Dihydrocodein auf 50 ccm Alkohol

$$\alpha = -0°15'; \ [\alpha]_D = -\frac{100 \cdot 0.25}{1 \cdot 0.2}$$
$$[\alpha]_D = -125.0°.$$

Bei 0.5 g Dihydrocodein auf 50 ccm 96%igen Alkohols war

$$\alpha = -6°35'; \ [\alpha]_D = -\frac{100 \cdot 6.50}{1 \cdot 5}$$
$$[\alpha]_D = -130.0°.$$

---

[35]) Ber. 44, II, 2865 (1911).

2. Oxydation von Dihydrocodein.

0.5 g Dihydrocodein wurden in 20 ccm H_2O gelöst; zum besseren Lösen wurden 5 Tropfen Eisessig zugegeben und dann bis zur vollständigen Lösung auf dem Wasserbade erwärmt.

Dieser Lösung wurden alsdann 40 ccm einer $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetatlösung zugegeben. Mercuriacetat wurde in großem Überschuß verwendet, weil mit der Aboxydation der doppelten Anzahl H-Atome gerechnet werden mußte.

Das Gemisch wurde geschüttelt und auf 100 ccm aufgefüllt. Sofort nach dem Zusammenbringen der beiden Lösungen war

$$\alpha = -0^{0}30'; \; [\alpha]_D = -100^{0}.$$
$$l = 1; \; c = 0.5.$$

Der Drehungswinkel wurde weiter beobachtet; er betrug nach

16 Stunden	$\alpha = -0^{0}\,30'$;	$[\alpha]_D = -100^{0}$
41 „	$\alpha = -0^{0}\,30'$;	$[\alpha]_D = -100^{0}$
54 „	$\alpha = -0^{0}\,30'$;	$[\alpha]_D = -100^{0}$
62 „	$\alpha = -0^{0}\,30'$;	$[\alpha]_D = -100^{0}$

Nach dreitägigem Stehen hatte sich keinerlei Veränderung gezeigt, d. h. der Drehungswinkel war derselbe geblieben, und eine Abscheidung von Mercuroacetat hatte nicht stattgefunden. Eine mit 10 ccm ausgeführte Probe brachte den Nachweis, daß die Reaktion in der Wärme viel schneller verlief als in der Kälte. Daraufhin wurden 50 ccm (= 0.25 g Dihydrocodein) der Lösung auf dem Wasserbade erwärmt. Binnen kurzer Zeit schied sich fast die theoretische Menge Mercuroacetat ab.

Die sich abzuscheidende Menge Mercuroacetat berechnet sich nach der bei der Oxydation von Codein angegebenen Weise auf 0.4307 g. Abgeschieden hatten sich 0.38 g Mercuroacetat, also bis auf eine Differenz von 0,05 g die theoretische Menge.

Nach dem Abfiltrieren des Mercuroacetats wurde die Lösung wieder auf 100 ccm aufgefüllt, und der Drehungswinkel bestimmt. Es war

$$\alpha = +0^{0}15'; \; [\alpha]_D = +100^{0}.$$
$$l = 1; \; c = 0.25.$$

Der Körper war also nach der Oxydation rechtsdrehend geworden, und zwar um die gleiche Menge, die der Körper vor der Oxydation links drehte.

Bei nochmaligem 3stündigen Erwärmen schied sich kein Mercuroacetat mehr ab.

Die 100 ccm wurden sodann mit 20 g metallischem Quecksilber geschüttelt und das abgeschiedene Mercuroacetat durch 5 g Filtrierpapierbrei abgesaugt, nachdem zuvor eine mit 2 g metallischem Quecksilber geschüttelte Probe sich nicht mehr trübte. Das Mercuroacetat wurde getrocknet und wog abzüglich der 22 g Quecksilber und 5 g Filtrierpapierbrei 2.25 g.

Das unverbrauchte Mercuriacetat betrug somit 2.25 g.

Das auf Mercuriacetat umgerechnete abgeschiedene Mercuroacetat betrug 0.2277 g. Da aber 4.34 g Mercuriacetat angewandt wurden (0.5 g Dihydrocodein wurden mit 40 ccm $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetatlösung = 8.68 g Mercuriacetat versetzt. 50 ccm wurden abgenommen = 4.34 g) und das abgeschiedene und umgerechnete Mercuroacetat insgesamt 2.4777 g betrug, so hat Mercurierung stattgefunden.

Nach dem Schütteln mit metallischem Quecksilber war der Drehungswinkel

$$\alpha = +0^\circ 15'; \ [\alpha]_D = +100^\circ.$$
$$l = 1; \ c = 0.25.$$

Die Lösung wurde durch Kochen mit Ameisensäure vom organisch gebundenen Quecksilber befreit. Nach dem Entfernen desselben war der Drehungswinkel

$$\alpha = -0^\circ 30'; \ [\alpha]_D = -160^\circ.$$
$$l = 1; \ c = 0.5.$$

Der Körper war also nach dem Entfernen des organisch gebundenen Quecksilbers wieder linksdrehend geworden, und zwar in genau demselben Maße wie vor der Oxydation.

Die übrigen 50 ccm (siehe oben) wurden zunächst in der Kälte behandelt. Sie wurden in einer Kristallisationsschale eingedunstet und dann mit H_2O wieder aufgenommen. Der weitaus größte Teil löste sich wieder auf und nur eine ganz geringe Menge Mercuroacetat blieb zurück. Nach dreimaligem Eindunsten und Wiederaufnehmen mit Wasser hatte sich das Mercuroacetat nur gering vermehrt. Das abgeschiedene Mercuroacetat wurde abfiltriert, und da sich ergeben hatte, daß die Abscheidung in der Wärme eine reichlichere war, wurde die Lösung auf dem Wasserbade erwärmt. Die Gesamtmenge des abgeschiedenen Mercuroacetats betrug 0.3902 g. Dann wurde dieser, wie auch andere Versuche mit größeren Mengen, in der soeben beschriebenen Weise weiter fortgeführt; d. h. es wurde das überschüssige Mercuriacetat und das organisch gebundene Quecksilber entfernt. Zum Vergleich seien in nachfolgender Tabelle die Ergebnisse, d. h. die Abscheidung von Mercuroacetat und die Drehungsvermögen angegeben.

1. Drehungsvermögen sofort nach dem Zusammenbringen der beiden Lösungen:

	bei 0.25 g	0.25 g	2.5 g	2 g	2.5 g	12 g Dihydrocodein
$[\alpha]_D$ =	-100°	-100°	-100°	-100°	-100°	-100°

2. Abgeschiedenes Mercuroacetat: = *a*.

Theoretische Menge Mercuroacetat: = *b*.

	bei 0.25 g	0.25 g	2.5 g	2 g	2.5 g	12 g
a =	0.380	0.3902	4.1366	3.3518	4.3204	20.46 g.
b =	0.4307	0.4307	0.3074	3.4205	4.3074	20.5230 g.

3. Drehungsvermögen nach der Oxydation, d. h. nach dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen Mercuroacetats. Bei allen Versuchen war

$$[\alpha]_D = +100^\circ.$$

4. Drehungsvermögen nach dem Entfernen des überschüssigen Mercuriacetats. Bei allen Versuchen war

$$[\alpha]_D = + 100^{\circ}.$$

5. Drehungsvermögen nach dem Entfernen des organisch gebundenen Quecksilbers mittels Ameisensäure. Bei allen Versuchen war

$$[\alpha]_D = - 100^{\circ}.$$

Nachdem in allen in der Tabelle angeführten Versuchen das organisch gebundene Quecksilber durch Kochen mit Ameisensäure entfernt worden war, wurden die Lösungen ammoniakalisch gemacht und mit Äther und Chloroform solange geschüttelt, bis in den Mutterlaugen mit Wismutjodidjodkalium kein Alkaloid mehr nachweisbar war. In quantitativer Ausbeute resultierte eine ölig-harzige Masse, die unter Anreiben mit Petroläther fest wurde und eine gelbe Farbe aufwies. Es war dies das quecksilberfreie Oxydationsprodukt des Dihydrocodeins. Wegen des unreinen Charakters war die genaue Bestimmung seines Schmelzpunktes nicht möglich; es zersetzte sich zwischen 118 und 132°. Der Drehungswinkel war in 96%igem Alkohol

$$\alpha = - 0^{\circ}15'; \ [\alpha]_D = - 125^{\circ}.$$
$$l = 1; \ c = 0.2.$$

Es wurde nun zunächst versucht, das zwar fest erhaltene quecksilberfreie Oxydationsprodukt des Dihydrocodeins kristallinisch zu erhalten. Aber alle die vielen Versuche scheiterten und seien deshalb nur kurz angeführt. Fast alle Lösungsmittel, wie

1. Alkohol 96%,
2. Alkohol abs.,
3. Methylalkohol,
4. Äther,
5. Chloroform,
6. Eisessig,
7. Essigäther,
8. Benzol,
9. Xylol,
10. Ligroin,
11. Aceton

sowie Mischungen derselben, als auch die Anwendung verschiedener Versuchsbedingungen, wie Trocknen im Exsiccator, in dem sich Paraffin und alkalische Pyrogallollösung befanden, wie Lösung in absolutem Alkohol und Diffusion von Äther oder Essigäther, blieben erfolglos.

Das gleiche negative Ergebnis zeitigten die Versuche zur Salzbildung, wie

1. des salzsauren Salzes,
2. des bromwasserstoffsauren Salzes,
3. des Goldsalzes,
4. des *r*-Bitartrats,
5. des Pikrates,
6. des l-Bitartrats,

Ein Reinigen über das salzsaure Salz sowie tagelanges Perforieren als auch ein längeres Auskochen mit Tierkohle und Methylalkohol führten zu keinem Ergebnis.

3. Verkochung des oxydierten Dihydrocodeins mit KOH.

1 g des quecksilberfreien oxydierten Dihydrocodeins wurde in 40 ccm H_2O heiß gelöst, mit 40 ccm 33%iger KOH versetzt, und dann im Kjeldahlkolben mit Aufsatz und Kühler erhitzt; das Destillat wurde in 25 ccm $n/_{10}$ HCl aufgefangen und mit $n/_{10}$ KOH zurücktitriert.

Verbraucht wurden 27.3 ccm $n/_{10}$ KOH; f = von HCl = 1.08, f = von KOH = 0.9; vorgelegt demnach 27.00 ccm $n/_{10}$ HCl, verbraucht demnach 25.94 ccm $n/_{10}$ KOH; 1.06 ccm HCl somit gebunden, die 0.01484 g oder 1.54% N entsprechen.

Der Rückstand wurde mit Äther und Chloroform ausgeschüttelt; hierbei resultierte eine ölig-harzige Masse, die wie das Ausgangsmaterial in keiner Weise zur Kristallisation gebracht werden konnte und auch unter Anreiben mit Petroläther nicht fest wurde. Die Ausbeute war quantitativ. In der Mutterlauge ließ sich mit Wismutjodidjodkalium kein Alkaloid mehr nachweisen.

4. Acetylierung des oxydierten Dihydrocodeins.

1 g Oxydationsprodukt wurde mit 1 g wasserfreiem Natriumacetat und 10 g Essigsäureanhydrid drei Stunden lang am Rückflußkühler erwärmt. Dann wurde die Lösung in kaltes Wasser gegossen und zwecks Verseifung des überschüssigen Essigsäureanhydrids auf dem Wasserbade mehrere Stunden erwärmt. Nach Stehen über Nacht wurde die saure Lösung mit Äther und Chloroform ausgeschüttelt. Hierbei wurde die dunkelbraune Lösung vollkommen wasserklar; dieselbe ergab keinerlei Alkaloidreaktion mehr. Das Ausgangsmaterial wurde quantitativ und unverändert zurückgewonnen. Es zeigte denselben Zersetzungspunkt und das gleiche Drehungsvermögen.

5. Methylierung des oxydierten Dihydrocodeins.

Das oxydierte Dihydrocodein wurde mit der berechneten Menge Jodmethyl versetzt. Nach einigem Stehen schieden sich kleine Kristalle aus, die sich aber bei längerem Stehen, etwa 1 Std., und bei dem Versuch, dieselben abzusaugen, sofort zersetzten.

6. Reduktion des oxydierten Dihydrocodeins.

2 g oxydiertes Dihydrocodein wurden in heißem H_2O gelöst und mit Zinkstaub und Salzsäure in der Wärme reduziert, wobei sich die ursprüngliche braune Farbe wieder verlor. Nach dem Abfiltrieren des überschüssigen unverbrauchten Zinks wurde die Lösung solange mit Ammoniak versetzt, bis der anfangs entstandene Niederschlag von Zinkhydroxyd wieder in Lösung ging. Hierbei nahm die durch die Reduktion vollkommen wasserklar gewordene Lösung wieder eine gelbe Farbe an. Dann wurde die Lösung ausgeäthert. Schon beim Abdunsten des Äthers zeigten sich kleine Kristalle, die durch Umlösen aus absolutem Alkohol vollkommen rein erhalten wurden. Der Schmelzpunkt lag bei 55° C, desgleichen der Mischschmelzpunkt mit Dihydrocodein. Auch das Drehungsvermögen

$$\alpha = -6^{0}15'; \; [\alpha]_D = -125^{0}.$$
$$l = 1; \; c = -0.5.$$

bei 0.5 g freier Base in 10 ccm 96%igem Alkohol entsprach dem des Dihydrocodeins.

In der Mutterlauge ließen sich noch geringe Spuren Alkaloids mit Wismutjodidjodkalium nachweisen. Weder durch längeres Perforieren noch auch durch Ausschütteln mit Chloroform konnte das

restliche Alkaloid gefaßt werden. Deshalb wurde dasselbe mit Quecksilberchlorid ausgefällt. Der Quecksilberchloridniederschlag wurde sorgfältig ausgewaschen. Im Filtrat ließ sich mit Wismutjodidjodkalium kein Alkaloid mehr nachweisen. Der Niederschlag wurde in heißem Wasser gelöst und das Quecksilber durch Fällen mit Schwefelwasserstoff entfernt. Nach dem Abfiltrieren des Quecksilbersulfidniederschlags reagierte das Filtrat mit Wismutjodidjodkalium auf Alkaloid negativ, wohingegen eine Probe des in konzentrierter HCl gelösten Quecksilbersulfidniederschlages positiv ausfiel. Auch in diesem Falle wurde das Alkaloid vom Quecksilbersulfidschlamm mitgerissen.

VI. Oxydationsversuche, die von Derivaten des Dihydrocodeins ausgehen.

1. Oxydation von Acetyldihydrocodein.

$C_{20}H_{25}NO_4$. Mol.-Gew. 343.3.

a) Darstellung des Acetyldihydrocodeins.

3 g Dihydrocodein und 1 g entwässertes Natriumacetat wurden in 10 g Essigsäureanhydrid gelöst und eine Stunde lang am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde das Acetylierungsprodukt in ein mit kaltem Wasser gefülltes Becherglas gegossen und zwecks Verseifung des überschüssigen Essigsäureanhydrids auf dem Wasserbade mehrere Stunden erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung eben alkalisch gemacht und sofort, um eine weitere Zersetzung durch das Ammoniak zu verhindern, ausgeäthert. Aus dem Äther schieden sich kleine, weiße Kristalle in Form feiner Nädelchen aus.

Der Schmelzpunkt des Acetyldihydrocodeins liegt bei 117—118°.

Das Drehungsvermögen war

$$\alpha = -2^\circ 25'; \ [\alpha]_D = -120^\circ$$
$$l = 1; \ c = 2.0.$$

Die Analyse ergab:

$C_{20}H_{25}NO_4$. Ber.: C 69.97, N 4.082.
Gef.: C 69.75, N 3.85.

b) Oxydation des Acetyldihydrocodeins.

1 g Acetyldihydrocodein wurde in 50 ccm H_2O gelöst und der Drehungswinkel bestimmt. Es war:

$$\alpha = -2^\circ 25'; \ [\alpha]_D = -120^\circ$$
$$l = 1; \ c = 2.0.$$

und mit 24 ccm $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetatlösung versetzt und auf 100 ccm aufgefüllt. Sofort nach dem Zusammenbringen der beiden Lösungen war:

$$\alpha = -1.1^\circ; \ [\alpha]_D = -110^\circ.$$
$$l = 1; \ c = 1.$$

Dann wurden die Lösungen 1 Std. lang auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Abkühlen schied sich Mercuroacetat aus, das abgesaugt, getrocknet und gewogen wurde. Es betrug 0.85 g, während sich theoretisch 1.513 g Mercuroacetat ausscheiden müssen.

Nach Wiederauffüllen auf 10 ccm war

$$\alpha = -0^\circ 21'; [\alpha]_D = -35^\circ.$$
$$l = 1; c = 1.$$

Die Lösung wurde dann 5 Std. lang wieder erwärmt. Es fand eine weitere Abscheidung von Mercuroacetat beim Abkühlen statt. Diese betrug 0.63 g. Der Drehungswinkel, der wiederum bestimmt wurde, war

$$\alpha = +0^\circ 6'; [\alpha]_D = +10^\circ.$$
$$l = 1; c = 1.$$

Als sich die theoretische Menge Mercuroacetat bis auf eine geringe Differenz von 0.03 g abgeschieden hatte, wurde die Lösung mit 25 g metallischem Quecksilber geschüttelt, wobei dieselbe vollkommen klar blieb. Vom Quecksilber wurde abfiltriert, und die Lösung nach Zugabe weiterer 10 ccm Mercuriacetatlösung nochmals 5 Std. lang auf dem Wasserbade erwärmt. Auch beim Erkalten schied sich kein Mercuroacetat mehr ab. Nachdem eine mit 1 g metallischem Quecksilber geschüttelte Probe die Anwesenheit von überschüssigem Mercuriacetat ergeben hatte, wurde die gesamte Lösung mit 35 g metallischem Quecksilber geschüttelt und durch 3 g Filtrierpapierbrei abgesaugt. Das Trocknen an der Luft ergab abzüglich des angewandten Quecksilbers und der 3 g Filtrierpapierbrei 3.5 g Mercuroacetat, was fast quantitativ den nachträglich zugegebenen 10 ccm der $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetatlösung entspricht.

Die Lösung wurde dann auf 250 ccm aufgefüllt und der Drehungswinkel bestimmt. Es war

$$\alpha = +0^\circ 12'; \quad [\alpha]_D = +50^\circ$$
$$l = 1; \ c = 0{,}4.$$

Zur Entfernung des organisch gebundenen Quecksilbers wurde die Lösung mit 10 ccm Ameisensäure gekocht. Das abgeschiedene metallische Quecksilber wurde abfiltriert, und wiederum das Drehungsvermögen bestimmt. Es war:

$$\alpha = -0^\circ 15'; [\alpha]_D = -75.75^\circ.$$
$$l = 1; c = 0.33$$

Der Körper war also genau wie beim Dihydrocodein nach dem Entfernen des organisch gebundenen Quecksilbers mittels Ameisensäure wieder linksdrehend geworden, wenngleich auch nicht in demselben Maße wie vor der Oxydation.

Die Lösung wurde ammoniakalisch gemacht und mit Äther und Chloroform ausgeschüttelt. Die sich ergebende ölig-harzige Masse wurde unter Anreiben mit Petroläther fest.

Die Ausbeute an oxydiertem Acetyldihydrocodein war nahezu quantitativ.

Der Zersetzungspunkt desselben lag zwischen 94° und 112° C.

Ebensowenig wie beim oxydierten Dihydrocodein gelang es hier, das quecksilberfreie Oxydationsprodukt des Acetyldihydrocodeins kristallinisch zu erhalten. Fernerhin scheiterten sämtliche Versuche, irgendein Salz des Oxydationsproduktes kristallinisch darzustellen.

2. Oxydation von Dihydrocodeinjodmethylat.

$C_{19}H_{26}NO_3J$. Mol.-Gew. 443.13.

a) Darstellung des Dihydrocodeinjodmethylates.

1 g Dihydrocodein wurde in wenig H_2O gelöst und mit einigen Tropfen Jodmethyl versetzt. Nach kurzem Anwärmen der Lösung auf dem Wasserbade scheiden sich beim Abkühlen kleine Kristalle aus.

Der Schmelzpunkt des Dihydrocodeinjodmethylates liegt bei 257—258° C.

Das spezifische Drehungsvermögen ist

$$\alpha = -0.3^\circ;\ [\alpha]_D = -60^\circ.$$
$$l = 1;\ c = 0.5.$$

Die Analyse des Dihydrocodeinjodmethylates ergab

$C_{19}H_{26}NO_3J$. Ber.: C 51.45, N 3.159.
Gef.: C 51.25, N 3.1.

b) Oxydation des Dihydrocodeinjodmethylates.

1 g Dihydrocodeinjodmethylat wurde in absolutem Alkohol gelöst und, um eine Reaktion zwischen Jod und Mercuriacetat zu vermeiden, mit der doppelten berechneten Menge Silberacetat umgesetzt. Die Lösung wurde eingedunstet, mit H_2O aufgenommen und dann durch Filtration vom überschüssigen Silber befreit.

Zu dieser Lösung wurden 30 ccm $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetatlösung gegeben und 10 Std. lang auf dem Wasserbade erwärmt. Nach 12stündigem Stehen hatte sich noch kein Mercuroacetat abgeschieden.

Die Lösung wurde auf 100 ccm aufgefüllt und das spezifische Drehungsvermögen bestimmt. Es war

$$\alpha = -0^\circ\,15';\ [\alpha]_D = -25^\circ.$$
$$l = 1;\ c = 1.$$

Dann wurde nochmals 5 Std. erwärmt und die Lösung wieder 2 Tage stehengelassen. Eine Abscheidung von Mercuroacetat fand während dieser Zeit nicht statt.

Nunmehr wurde die Lösung mit 48 g metallischem Quecksilber geschüttelt. Es hinterblieben 10.18 g Mercuroacetat, die auf Mercuriacetat umgerechnet, der angewandten Menge Mercuriacetat von 6.51 g (30 ccm der $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetatlösung) entsprechen.

Eine mit Ameisensäure gekochte Probe blieb vollkommen klar.

3. Oxydation von Acetyldihydrocodeinjodmethylat.

$C_{21}H_{28}NO_4J$. Mol.-Gew.: 485.14.

a) Darstellung des Acetyldihydrocodeinjodmethylates.

1 g Acetyldihydrocodein wurde in wenig Aceton gelöst und mit 25 Tropfen Jodmethyl versetzt. Nach dem Anwärmen auf dem Wasserbade schieden sich beim Abkühlen feine Kristalle aus, von denen abgesaugt wurde.

Der Schmelzpunkt des Acetyldihydrocodeinjodmethylates lag bei 235—236° C.

Das spezifische Drehungsvermögen war

$$\alpha = -0.15^{\circ}; \ [\alpha]_D = -30^{\circ}.$$
$$l = 1; \ c = 0.5.$$

Die Analyse ergab:

$C_{21}H_{27}NO_4J$. Ber.: C 51.943, N 2.886.
Gef.: C 51.85, N 2.75.

b) Oxydation des Acetyldihydrocodeinjodmethylates.

1 g Acetyldihydrocodeinjodmethylat wurde in wenig Alkohol gelöst und mit Silberacetat in der Siedehitze umgesetzt. Von dem entstandenen Niederschlag wurde abfiltriert, die Lösung eingeengt, mit Wasser und wenig Alkohol wieder aufgenommen. Das überschüssige Silber wurde durch Fällen mit Schwefelwasserstoff entfernt, das entstandene Schwefelsilber abfiltriert und die Lösung auf 100 ccm aufgefüllt. Das Drehungsvermögen wurde bestimmt. Es war

$$\alpha = -0^{\circ}\,45'; \ [\alpha]_D = -75^{\circ}.$$
$$l = 1; \ c = 1.$$

Zu dieser Lösung wurden 30 ccm einer $^{217}/_{1000}$ Mercuriacetatlösung gegeben und auf 200 ccm aufgefüllt.

Hiernach war

$$\alpha = -0^{\circ}\,21'; \ [\alpha]_D = -70^{\circ}.$$
$$l = 1; \ c = 0.5.$$

Nach mehrtägigem Erwärmen und Stehenlassen fand keinerlei Abscheidung von Mercuroacetat statt.

Durch Schütteln mit metallischem Quecksilber konnte das angewandte Mercuriacetat fast quantitativ — es hinterblieben 10.25 g Mercuroacetat — zurückgewonnen werden. Eine mit Ameisensäure auf Quecksilber geprüfte Probe blieb negativ.

Sowohl bei der Oxydation von Dihydrocodeinjodmethylat als auch von Acetyldihydrocodeinjodmethylat hatte also weder Oxydation noch Mercurierung stattgefunden.

---

120. H. Zörnig und O. Buch:

Beiträge zur Anatomie des Blattes pharmazeutisch gebräuchlicher Labiaten-Drogen.

(Aus der Pharmazeutischen Anstalt der Universität Basel.)

Eingegangen am 26. Februar 1926.

Im Archiv der Pharmazie (1925, Heft 6), berichtete der eine von uns über eine mit G. Weiß getätigte, die Anatomie des Blattes pharmazeutisch gebräuchlicher Compositen-Drogen behandelnde Arbeit. Bei den Compositen-Blättern erwiesen sich die Haare in der Verschiedenheit ihrer Gestaltung als charakteristische Erkennungsmerkmale für die einzelnen Arten, auch ließen sich die Haarformen

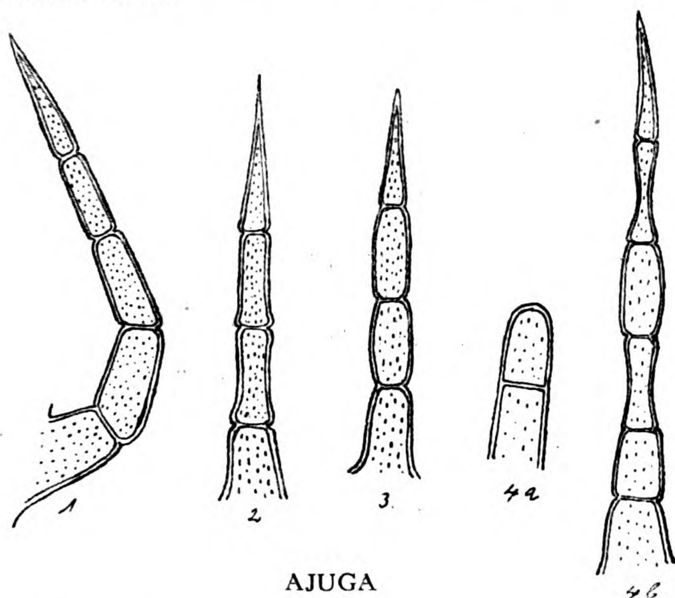
der einzelnen Arten, im ersten Moment sehr verschiedengestaltet aussehend, auf eine Urform zurückzuführen. Ein Gleiches fanden wir bei der anatomischen Untersuchung der Labiatenblätter (O. Buch, Dissertat. 1925), auch hier sind es an erster Stelle die Haare, die zur Diagnostizierung der einzelnen Arten dienen, jede Art ist an der ihr eigenen Form der Haare erkenntlich.

Es wurden 54 Arten aus 28 Gattungen bzw. fünf Unterfamilien der Labiatae untersucht. (Ajuga reptans, A. chamaepitys, A. genevensis, A. pyramidalis, Teucrium chamaedrys, T. montanum, T. scordium, T. botrys, T. scorodonia, T. marum, Rosmarinus officinalis, Scutellaria galericulata, S. lateriflora, Lavandula vera, L. stoechas, Marrubium vulgare, Sideritis montana, Nepeta cataria, N. grandiflora, Glechoma hederacea, Brunella vulgaris, Melittis melissophyllum, Phlomis tuberosa, Galeopsis ochroleuca, G. tetrahit, G. ladanum, Lamium purpureum, L. album, Galeobdolon luteum, Ballota nigra, Stachys germanica, St. palustris, St. recta, Salvia officinalis, S. glutinosa, S. sclarea, S. pratensis, Monarda didyma, M. fistulosa, Melissa officinalis, Satureja hortensis, Calamintha officinalis, Hyssopus officinalis, Origanum vulgare, O. majorana, Thymus serpyllum, Th. vulgaris, Lycopus europaeus, Mentha pulegium, M. piperita, M. viridis, M. aquatica, M. silvestris, Ocimum basilicum.)

Wir beschränkten uns zunächst auf die Anatomie des Blattes, von dem Gedanken ausgehend, daß es sich vielleicht ermöglichen lasse, die einzelnen Gattungen und Arten schon allein in der Blattanatomie zu unterscheiden. Es erwies sich dies als richtig, im Bau der Blatthaare fanden wir ein genügendes, charakteristisches Merkmal, so daß wir von einer Untersuchung des Stengels, der Blüte usw. Abstand nehmen konnten. Uns war dies aus dem Grunde sehr erwünscht, weil wir es in der Speziesform doch an erster Stelle mit Fragmenten der Blätter zu tun haben.

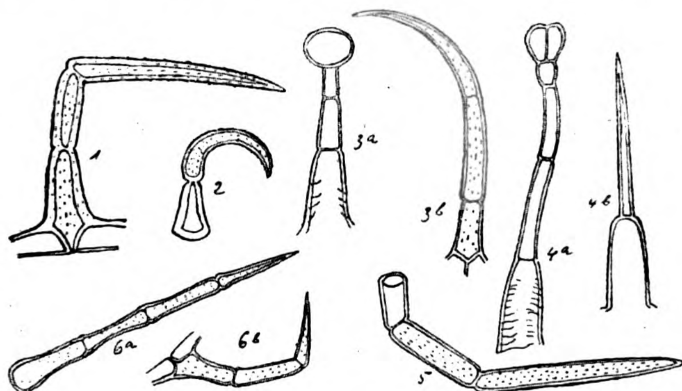
Mit dem anatomischen Bau der Labiaten nach der einen oder anderen Richtung hin bzw. mit der Anatomie spezieller Arten hatten sich schon verschiedene Forscher beschäftigt, doch lag noch keine Arbeit vor, welche die Blätter der pharmazeutisch gebräuchlichen Labiatendrogen zusammenhängend behandelte, d. h. nach anatomischen Merkmalen forschte, die geeignet sein könnten, zum Aufbau eines Bestimmungsschlüssels zu dienen. Nur mit Hilfe eines auf anatomischen Merkmalen fußenden Schlüssels wird es sich ermöglichen lassen, die Labiatenblätter in Speziesform in ihrer Abstammung zu bestimmen. Hinsichtlich aller früheren, von uns eingehend gewürdigten Literatur wie hinsichtlich unserer eigenen, die früheren Angaben teilweise richtigstellenden oder ergänzenden Befunde müssen wir aus Raummangel auf obige Dissertation verweisen. Wir haben dort jede Gattung und jede Art in ihrem anatomischen Bau des Blattes beschrieben und jeweils jeder Gattung die gemeinsamen charakteristischen Gattungsmerkmale beigefügt wie auch die Differenzierung der einzelnen Arten jeweils in einem besonderen kurzen Schlüssel zusammengefaßt. An dieser Stelle wollen wir dem Leser nur an Hand von Abbildungen die für jede Art charakteristischen Haarbildungen vorführen, auf denen sich der unten aufgeführte Bestimmungsschlüssel an erster Stelle aufbaut. Aus den Schlußfolgerungen

unserer Untersuchung sollen nur die herausgehoben werden, die zur Erklärung des Schlüssels oder zur Begründung unserer Aufstellung der einzelnen Gruppen der Labiaten nach rein anatomischen Merkmalen dienen können.



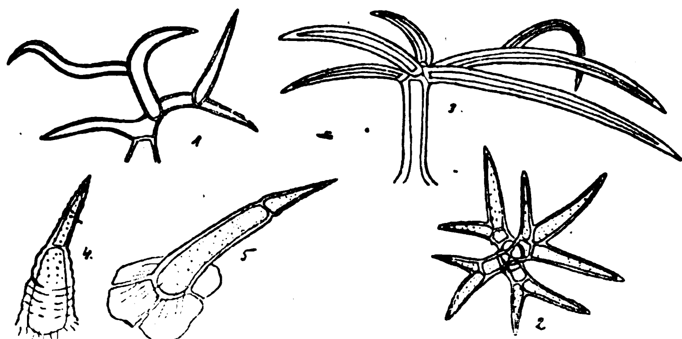
AJUGA
Tafel I.

1. reptans 250—300 μ
2. chamaepytis 350—400 μ
3. genevensis 200 μ
4. pyramidalis —650 μ

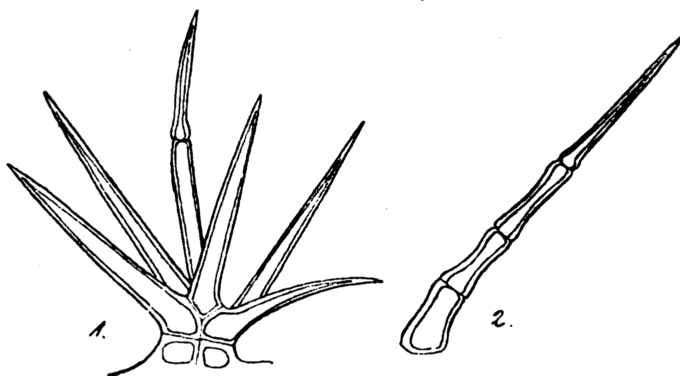


Tafel II.
TEUCRIUM

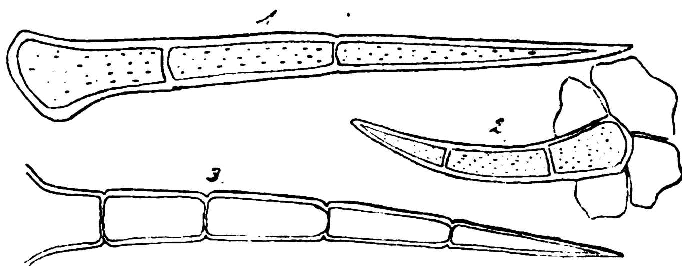
1. chamaedrys 100 μ
2. montanum 50 μ
3. scordium —400 μ
4. botrys 400 μ
5. marum 50—75 μ
6. scorodonia 500—600 μ



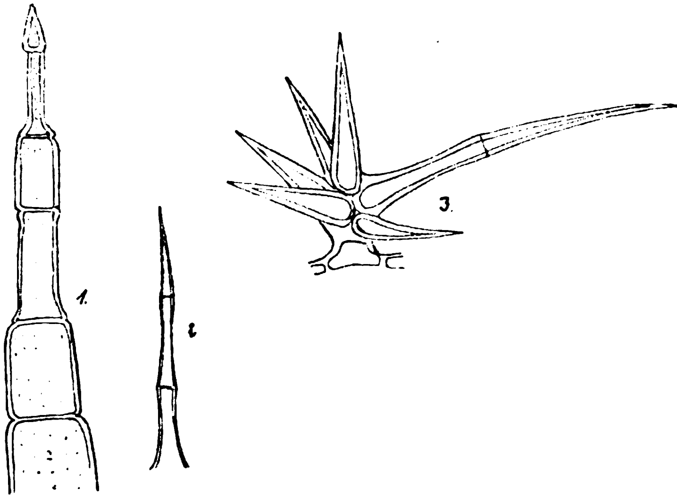
Tafel III.
1. Rosmarinus officinalis 100 μ
2. Lavandula vera nach Vesque 50 μ
3. Lavandula stoechas 100 μ
4. Scutellaria galericulata } 100 μ
5. Scutellaria lateriflora



Tafel IV.
1. Marrubium vulgare 150—200 μ 2. Sideritis montana 600 μ

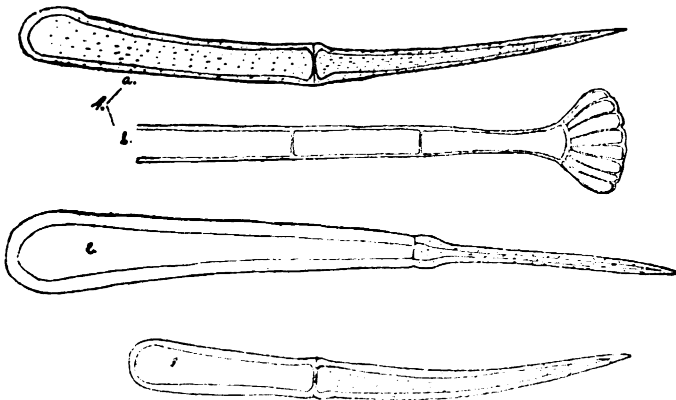


Tafel V.
NEPETA
1. cataria 200—400 μ
2. grandiflora —50 μ
3. Glechoma 250—300 μ



Tafel VI.

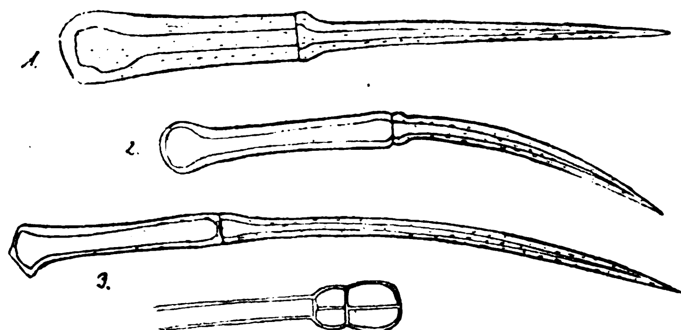
1. Brunella vulgaris 400 μ
2. Melittis melissophyllum 400—500 μ
3. Phlomis tuberosa 350—400 μ



Tafel VII.

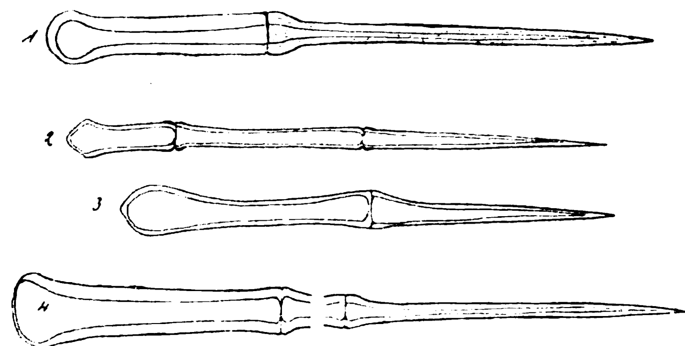
GALEOPSIS

1. ochroleuca 400—600 μ
2. tetrahit 750 μ
3. ladanum 200—300 μ



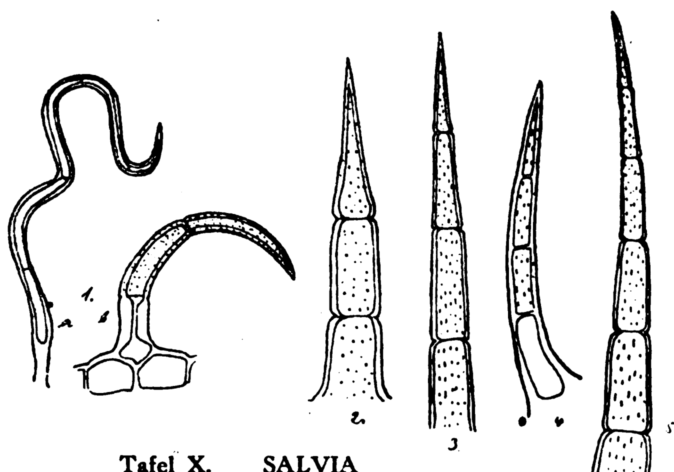
Tafel VIII.
LAMIUM

1. purpureum 400—600 μ
2. album 300—450 μ
3. Galeobdolon 600—800 μ



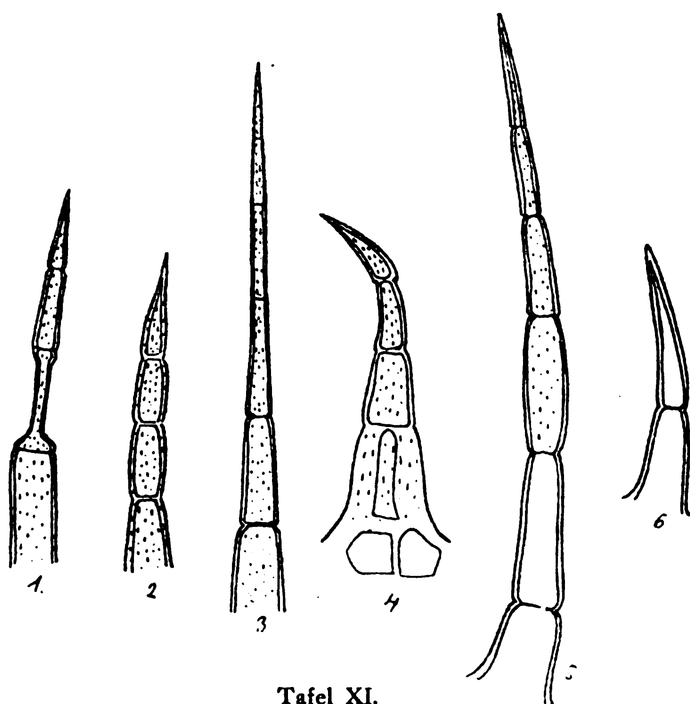
Tafel IX.

1. Ballota nigra 450—600 μ
2. Stachys germanica 600—750 μ
3. Stachys palustris 400—500 μ
4. — recta 750—1250 μ



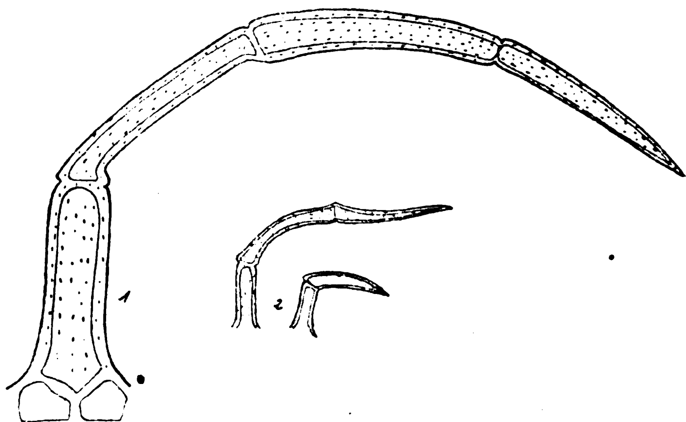
Tafel X. SALVIA

1. officinalis 150—200 μ
   a) Fläche
   b) Blattrand
2. glutinosa 300—400 μ
3. sclarea 500—600 μ
4. pratensis 300 μ
5. Monarda didyma 500—600 μ



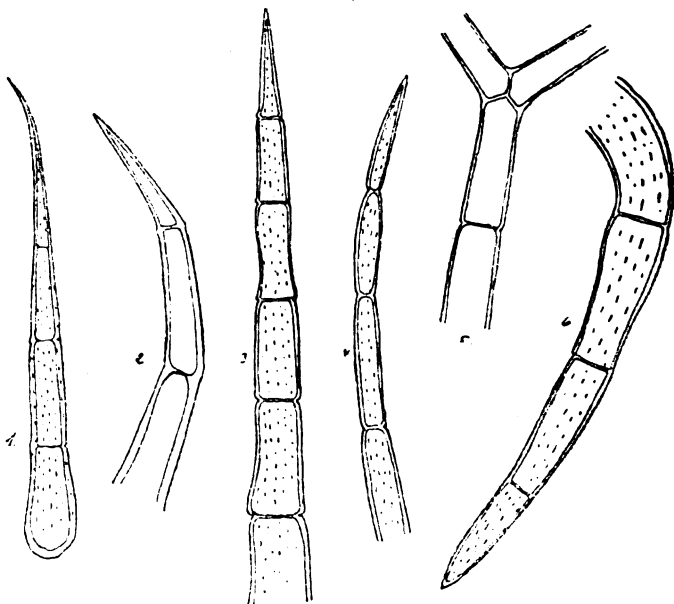
Tafel XI.

1. Melissa officinalis 200—500 μ
2. Satureja hortensis 100—200 μ
3. Calamintha officinalis 250—500 μ
4. Hyssopus officinalis (nach Delpy)
5. Origanum vulgare 400—500 μ
6. — majorana 100—150 μ



Tafel XII.

1. Thymus serpyllum 600—750 μ 2. Thymus vulgare 50—75 μ



Tafel XIII.

1. Lycopus europaeus 400—500 μ
2. Mentha pulegium
3. — piperita
4. Mentha aquatica
5. — silvestris
6. Ocimum basilicum

Bestimmungsschlüssel.

Vorbemerkung. Um eine Art der Labiaten an Hand des folgenden Bestimmungsschlüssels identifizieren zu können, ist es zunächst erforderlich, zu wissen, welche allgemeine Eigenschaften den Labiaten zukommen.

1. Die Wandungen der Epidermiszellen im Flächenbild zeigen wellig buchtige Begrenzung (Ausnahmen s. u.).
2. Die Spaltöffnungen haben Labiatentypus und sind mehr oder weniger über das Niveau der Epidermis emporgehoben.
3. Große, sitzende, meist achtteilige Labiatendrüsenschuppen.
4. Kleine, kurzstielige, ein- bis zwei-, selten vierzellige Drüsenköpfchen.
5. Einreihige, mehrzellige, dünn- bis dickwandige Gliederhaare mit spitzer Endzelle.
6. Bifacialer Blattbau.
7. Kollenchymbelag im Nerven.

Als Hauptunterscheidungsmerkmal erwies sich auf Grund unserer Untersuchungen die Gestaltung der bei allen bearbeiteten Arten vorkommenden Haarbildungen. Wir konnten zwei Hauptgruppen aufstellen, solche mit verzweigten und solche mit unverzweigten Haaren (die größere Anzahl der Arten). Ein weiteres, wichtiges Merkmal ist bei den unverzweigten Haaren die knotige Anschwellung an den Septierungsstellen. In dritter Linie berücksichtigten wir die An- oder Abwesenheit von Stachelhaaren, in welche Gruppe wir auch die, wenn auch etwas längeren, stets nur ein- bis zweizelligen, spitzen Haare einbegriffen. Bei den Stachelhaaren, wie bei diesen spitzen Haaren konnten wir, immer den Begriff Stachelhaare zugrunde legend, diese in kürzere und längere, ein- und zweizellige gruppieren. Weiter legten wir Wert auf gerade, gekrümmte oder knieförmig gebogene Gliederhaare, ferner darauf, ob die Endzelle der Gliederhaare länger, kürzer oder gleich lang wie die übrigen Haarzellen oder die Basalzelle ist, sowie auf die An- oder Abwesenheit von Gliederhaaren mit köpfchenförmiger Endzelle und von Zapfenhaaren. Als weitere Unterscheidungsmerkmale ließen sich verwerten: Die kürzere oder recht breite und aufgetriebene Basalzelle, dünn-, derb- oder dickwandige, aufgeblasene oder kollabierte Gliederhaare, diese mit oder ohne Kutikularwärzchen, häufiges oder spärliches Auftreten der Haare, die Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle mit ein- oder zweizelligem Köpfchen usw.

Von den übrigen anatomischen Merkmalen bei Blattdrogen haben wir zur Spezialdiagnostik im Bestimmungsschlüssel nur noch die An- und Abwesenheit von Sklerenchymfasern und von Oxalaten in Betracht gezogen, und zwar nur dann, wenn die Oxalate der betreffenden Art in deutlich ausgebildeter Form (zumeist Nadeln in Büschelform) und häufig auftreten (meist über das ganze Mesophyll und besonders reichlich in den Palisaden verbreitet), und wenn sie scharf erkennbar waren. Eine allzugeringe Gipsausscheidung auf Zusatz von Schwefelsäure sowie die Anwesenheit von Oxalat in den Gliederhaaren haben

wir nicht berücksichtigt. Ebensowenig bezogen wir die Anwesenheit von Hesperidinsphäriten in unsere Betrachtungen ein.

Um uns in der Bestimmungstabelle kürzer fassen zu können, sprechen wir von vier-, acht-, zwölfteiligen Drüsenschuppen, wenn es sich um Drüsenschuppen mit vier-, acht-, zwölfzelligem Köpfchen handelt.

Das Köpfchen der Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle wird, besonders bei längeren Haaren, leicht abgestoßen, wodurch ihr Auffinden in Präparaten sehr erschwert werden kann. Doch sind sie an geschützten Stellen, auf der Blattunterseite an den Nerven und deren Nähe und bei jungen Blättern leicht auffindbar.

I. Teil. Verzweigte Haare.

I. Mit Oxalat im Mesophyll.

Büschelhaare; aus bis 15 ein- bisweilen auch mehrzelligen, langen dünnwandigen, glatten, spitzen Haaren zusammengesetzt, auf Epidermissockel; Haaräste unterseits meist länger, gewunden und ineinander verschlugen. Ferner mehrzellige, glatte Gliederhaare, einzellige, dünnwandige, spitze, glatte Haare, achtteilige Drüsenschuppen und kleine Drüsenköpfchen.

Marrubium vulgare.

II. Kein Oxalat im Mesophyll.

1. Dichotomverzweigte Haare. Ein- bis zweizellige, schlanke, derbwandige Stachelhaare reichlich. Große Drüsenschuppen. Keine Zapfenhaare. Ferner auf der Unterseite häufiger die langen, filzig ineinander gewundenen, einfachen Gliederhaare.

   Mentha silvestris.

2. Strauchhaare, monopodial verzweigt, mit glatten, dünnen Wänden und spitzen Endzellen. Achtteilige Drüsenschuppen. Hypodermgewebe. Vereinzelt Faserbelag am Hauptnerv.

   Rosmarinus officinalis.

3. Büschelhaare, je mit einem längeren Arm, oberseits bis fünf-, unterseits bis neunarmig. Einzellige, glatte Stachelhaare. Keine Drüsenschuppen. Phlomis tuberosa.

4. Sternhaare:

   a) nur einstöckig, aus langen, gewöhnlich vier bis sechs, englumigen, dick- und glattwandigen, spitzen Einzelhaaren, meist durch Querwände gegeneinander und gegen die Basalzelle abgegrenzt. Unterseits große, achtteilige Drüsenschuppen. Zapfenhaare. Zweizellige Drüsenköpfchen mit einzelligem Stiel. Epidermen hesperidinhaltig. An größeren Nerven Faserbelag. Lavandula stoechas.

   b) meist mehrstöckig, wirtelig verästelt, in kurze, spitze, dickwandige, glatte Einzelzellen ausstrahlend. Ein- bis zweizellige, dickwandige Stachelhaare. Achtteilige Drüsenschuppen. Kurzstielige, ein- bis zweizellige Drüsenköpfchen.

   Lavandula vera.

II. Teil. Unverzweigte Haare.

A. Gliederhaare mit Knoten, daneben bei einigen Arten Gliederhaare ohne Knoten, doch stets mit köpfchenförmiger Endzelle.

I. Mit Oxalat im Mesophyll (Nadeln in unregelmäßigen Büscheln).

a) Mit Stachelhaaren (bzw. ein- bis zweizelligen, spitzen Haaren).

1. Die Knotenhaare mit langer Endzelle, meist zweizellig, mit Kutikularwärzchen, die Endzelle doppelt so lang wie die Basalzelle. Die einzelligen Haare mit zwiebelförmigem Fuße.

α) Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle. Die Knotenhaare bis 800 μ. Größere und kleinere Drüsenköpfchen. Lamium galeobdolon.

β) Ohne Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle. Die Knotenhaare bis 300 μ. Nur eine Form von Drüsenköpfchen. Galeopsis ladanum.

2. Die Knotenhaare mit kurzer Endzelle, Endzelle stark verjüngt. Die kleinen Stachelhaare einzellig, mit Kutikularwärzchen. Galeopsis tetrahit.

3. Die Knotenhaare mit gleichlangen Zellen.

α) Gliederhaare mit großem, sechzehnzelligem Köpfchen. Die Knotenhaare zweizellig, mit Kutikularwärzchen. Die zweizelligen, spitzen Haare mit kurzer, breiter, zwiebelförmiger Basalzelle. Galeopsis ochroleuca.

β) Gliederhaare mit kleinem, einzelligem Köpfchen und zweizelligem Stiel. Die einzelligen, spitzen Haare lang und wie die Knotenhaare ohne Kutikularwärzchen. Keine Drüsenschuppen.

αα) Die Knotenhaare meist zweizellig. Die Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle häufig. Stachys palustris.

ββ) Die Knotenhaare meist dreizellig. Die Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle selten. Stachys recta.

b) Ohne Stachelhaare (bzw. ein- bis zweizellige, spitze Haare).

1. Die Knotenhaare mit längerer Endzelle.

α) Haare stets gerade, oft in der Basalzelle bis zu 90° abgebogen, meist dreizellig, glatt. Keine Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle. In den Blattzähnen Faserbelag. Sideritis montana.

β) Haare oberseits gerade, unterseits oft peitschenförmig gebogen, zwei= bis dreizellig, mit Kutikularwärzchen. Gliederhaare mit köpfchenförmiger, zweizelliger Endzelle.

Ballota nigra.

2. Die Knotenhaare mit gleich langen Zellen.

α) Diese zweizellig, mit Kutikularwärzchen, gegenüber Melittis melissophyllum stark knotig, an der Blattunter=seite leicht gekrümmt. Ohne Gliederhaare mit köpf=chenförmiger Endzelle. Kleine Drüsenschuppen und Drüsenköpfchen in zweierlei Ausmaß.

Lamium album.

β) Diese drei= bis fünfzellig, glatt, schwach knotig. Keine Drüsenschuppen. Gliederhaare mit köpfchenförmiger glatt. Stachys germanica.

II. Kein Oxalat im Mesophyll.

a) Mit Stachelhaaren. Mit Sklerenchymfasern. Die derb=wandigen Gliederhaare bis achtzellig. Diese und die ein= bis zweizelligen, dickwandigen Stachelhaare mit Kutikularwärzchen. Große, zwölfteilige Drüsenschuppen.

Thymus serpyllum.

b) Ohne Stachelhaare. Ohne Sklerenchymfasern.

1. Haare schwach knotig, derbwandig, vier= bis neunzellig, seltener anzutreffen. Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle. Kleine, vier= bis achtteilige Drüsenschuppen.

Ajuga chamaepytis.

2. Haare stark knotig, meist zwei= bis dreizellig, reichlich vor=kommend. Keine Gliederhaare mit köpfenförmiger Endzelle.

a) Die Knotenhaare stets gerade, sehr starkwandig, meist zweizellig, mit Kutikularwärzchen, die Endzelle länger als die Basalzelle und plötzlich stark verjüngt.

Lamium purpureum.

b) Die Knotenhaare nur oberseits gerade, unterseits peitschenförmig, leicht derbwandig, zwei= bis dreizellig. Endzelle. Melittis melissophyllum.

B. Die Gliederhaare ohne Knoten. Kein Oxalat im Mesophyll.

I. Mit Stachelhaaren.

a) Die Stachelhaare stets kurz.

1. Nur einzellige kurze Stachelhaare neben mehrzelligen Gliederhaaren.

α) Mit Sklerenchymfasern. Die kurzen Gliederhaare zwei= bis dreizellig, knieförmig gebogen. Die fast rechtwinklig abstehende Endzelle mit Gelenkwulst. Große, zwölf=teilige Drüsenschuppen.

Thymus vulgaris.

β) Ohne Sklerenchymfasern.

aa) Die Gliederhaare gerade.

* Ohne Kutikularwärzchen, zwei- bis sechszellig, nur am Nerv und am Rande gebogen, die Basalzelle bisweilen aufgeblasen.

G l e c h o m a h e d e r a c e a.

** Die Gliederhaare mit Kutikularwärzchen.

† Die Gliederhaare mit dunklem Zellinhalt, bis fünfzellig, selten, die Wände der Gliederhaare oft aufgeblasen. Drüsenschuppen zwölfteilig. Hesperidinsphärite.

S a t u r e j a h o r t e n s i s.

†† Die Gliederhaare ohne dunklen Zellinhalt, bis achtzellig, häufiger, an den Septierungsstellen eingeschnürt. Drüsenschuppen achtteilig.

M o n a r d a d i d y m a.

ββ) Die Gliederhaare gebogen, mit Kutikularwärzchen.

* Die Gliederhaare zwei- bis dreizellig, die Zellen gleichmäßig, derbwandig. Auch Papillenhaare. Große, vierteilige Drüsenschuppen.

N e p e t a g r a n d i f l o r a.

** Die Gliederhaare vier- bis fünfzellig, die Zellen dünnwandig, nur die Basalzelle sehr dickwandig. Neben diesen Gliederhaaren noch zwei- bis dreizellige, gekrümmte und knieförmig gebogene. Achtteilige Drüsenschuppen.

H y s s o p u s o f f i c i n a l i s.

2\. Ein- und zweizellige, kurze Stachelhaare neben mehrzelligen Gliederhaaren.

α) Die Gliederhaare meist gerade, drei- bis neunzellig, dünnwandig, z. T. kollabiert und reichlich. Zapfenhaare. Drüsenschuppen nur unterseits.

S a l v i a s c l a r e a.

β) Die Gliederhaare meist gebogen, zwei- bis achtzellig, derbwandig und selten. Keine Zapfenhaare. Drüsenschuppen beiderseits.

M o n a r d a f i s t u l o s a.

3\. Neben einzelligen, kurzen Stachelhaaren (= Zahnhaare, deren Basis meist so breit, als das Haar lang ist) und vielzelligen dünnwandigen Gliederhaaren auch zwei- bis dreizellige, derbwandige, kurze Haare.

α) Mit Zapfenhaaren. Die Gliederhaare sechs- bis acht- und mehrzellig, spitz, dünnwandig, mit Kutikularwärzchen. Hesperidinsphärite.

M e n t h a p i p e r i t a.

β) Ohne Zapfenhaare. Die Gliederhaare drei- bis sechs- (bis acht-) zellig, spitz, dünnwandig, mit Kutikularwärzchen, wie die einzelligen Stachelhaare häufiger als bei Mentha piperita. Außenwand der Epidermis dünner, bisweilen papillös. Keine Sphärite.
Mentha aquatica.

b) Die Stachelhaare lang, ein- bis zweizellig.

1. Die Gliederhaare derbwandig, bis achtzellig. Zapfenhaare. Die Gliederhaare auf der unteren Blattseite weniger, derbwandig und oft kollabiert. Zweizellige, kurzstielige Drüsenköpfchen. Lycopus europaeus.

2. Die Gliederhaare dünnwandig.

α) Die Endzelle abgestumpft. Die Gliederhaare drei- bis sechszellig, weitlumig. Sehr große, vierteilige Drüsenschuppen. Ocimum basilicum.

β) Die Endzelle spitz.

αα) Die Gliederhaare gerade.

* Einzelzellen der drei- bis achtzelligen Gliederhaare verhältnismäßig länger und schlanker als bei Brunella vulgaris. Große, achtteilige Drüsenschuppen. Origanum vulgare.

** Einzelzellen der bis neunzelligen Gliederhaare verhältnismäßig kürzer und breiter als bei Origanum vulgare. Große, vierteilige Drüsenschuppen. Drüsenköpfchen nierenförmig.
Brunella vulgaris.

ββ) Die Gliederhaare gebogen, kleiner als bei Brunella vulgaris und Origanum vulgare, zwei- bis fünfzellig, hier besonders reichlich. Große, acht- bis zwölfteilige Drüsenschuppen.
Origanum majorana.

c) Sowohl kurze wie lange Stachelhaare.

1. Die Stachelhaare nur einzellig (am Rande und an den Nerven als kurze Zahnhaare ausgebildet, auf der Blattunterseite länger). Die Gliederhaare zwei- bis vierzellig. Beide Epidermen stark hesperidinhaltig.
Mentha pulegium.

2. Die Stachelhaare ein- und zweizellig.

α) Beide Formen mit Kutikularwärzchen. Die Gliederhaare drei- bis siebenzellig, mit kurzer, breiter Basalzelle. Keine Zapfenhaare.
Calamintha officinalis.

β) Die einzelligen Zahnhaare (beiderseits, meist nur oberseits) mit Kutikularwärzchen; die ein- bis zweizelligen Stachelhaare glatt oder mit Kutikularwärzchen (meist unterseits). Die Gliederhaare zwei- bis fünfzellig, mit hoher, breiter Basalzelle. Zapfenhaare.
Melissa officinalis.

II. Ohne Stachelhaare.

a) Die Endzelle der Gliederhaare kürzer als die übrigen Haarzellen, plötzlich verjüngt, alle Zellen dickwandig. Die Basalzelle breit.

1. Gliederhaare meist zwei- bis dreizellig.
Scutellaria galericulata.

2. Gliederhaare zwei- bis sechszellig.
Scutellaria lateriflora.

b) Die Endzelle der Gliederhaare länger als die übrigen Haarzellen.

1. Die Gliederhaare gerade.

α) Mit Gliederhaaren mit köpfchenförmiger Endzelle.

αα) Die Köpfchen der letzteren ungeteilt.

* Die Endzelle der Gliederhaare ohne Köpfchen zwei- bis dreimal so lang wie die anderen Haarzellen, die Haare schlank, ihre Basalzelle kurz. Kleine, vierteilige Drüsenschuppen.
Teucrium scordium.

** Die Endzelle der Gliederhaare ohne Köpfchen nur etwa um die Hälfte länger als die anderen Zellen, die Haare breit, ihre Basalzelle lang. Große, achtteilige Drüsenschuppen.
Salvia glutinosa.

ββ) Die Köpfchen der Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle zweizellig. Ferner zweizellige Gliederhaare ohne Köpfchen mit breiter Basal- und verjüngter Endzelle. Teucrium botrys.

β) Ohne Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle. Die Gliederhaare drei- bis sechszellig, mit Kutikularwärzchen. Ein- und zweizellige Papillenhaare. Große, vierteilige Drüsenschuppen. Nepeta cataria.

2. Die Gliederhaare oft knieförmig abgebogen. Keine Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle.

* Die Gliederhaare meist zweizellig, dünnwandig, an der Basalzelle abgebogen. Ferner reichlich Papillenhaare. Teucrium marum.

** Die Gliederhaare zwei- bis fünfzellig, derbwandig, an der Endzelle abgebogen, mit Kniewulst.
Teucrium chamaedrys.

c) Die Zellen der Gliederhaare etwa gleich lang.

1. Die Gliederhaare gerade. Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle auf den Hochblättern. Kleine vier- bis sechsteilige Drüsenschuppen.

α) Die Einzelzellen der Gliederhaare mit spitzer Endzelle oft aufgeblasen. Ajuga genevensis.

β) Die Endzellen der Gliederhaare mit spitzer Endzelle oft kollabiert, bisweilen fingerförmig.
Ajuga pyramidalis.

2. Die Gliederhaare gerade oder gekrümmt. Keine Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle.

α) Die Gliederhaare nur vereinzelt anzutreffen, dann drei- bis siebenzellig. Acht- bis zwölfteilige, große Drüsenschuppen. Mentha viridis.

β) Die Gliederhaare reichlich, ein- bis vierzellig, nur schwach knotig (deshalb in diese Gruppe aufgenommen). Drüsenschuppen vierteilig.
Teucrium scorodonia.

3. Die Gliederhaare auf der Blattunterseite knieförmig abgebogen, vier- und mehrzellig. Drüsenschuppen klein, vier- bis sechsteilig. Ajuga reptans.

C. Peitschenhaare.

I. Mit Stachelhaaren. Lange Peitschenhaare.

a) Stachelhaare selten. Die Peitschenhaare zwei- bif fünfzellig, mit verdickter Basalzelle. Ferner am Blattrande kürzere, oft gebogene, nicht peitschenförmige Gliederhaare mit Kutikularwärzchen. Salvia officinalis.

b) Die Stachelhaare zahlreich. Peitschenhaare oft bis zwanzigzellig, ohne verdickte Basalzelle. Ferner am Blattrande zwei- bis fünfzellige, derbwandige, oft gebogene, nicht peitschenförmige Gliederhaare mit leichten Kutikularwärzchen.
Salvia pratensis.

II. Ohne Stachelhaare. Kurze, zwei- bis dreizellige Peitschenhaare, auf der Blattunterseite als starker Haarfilz. Drüsenschuppen vierteilig. Teucrium montanum.

Einige aus unseren Untersuchungen sich ergebende Schlußfolgerungen:

Den Satz von Mitlacher, daß die Labiatendrüsenschuppen eine in der ganzen Familie nachgewiesene Haarform seien, müssen wir in „fast in der ganzen Familie" abändern; denn wir haben bei verschiedenen Arten (Melittis, Phlomis, Stachys palustris, Stachys recta) keine Drüsenschuppen feststellen können.

Was Mitlacher als gestielte, blasige Hautdrüsen bezeichnet, nennen wir, weil in erster Linie die Haarform in Erscheinung tritt, Gliederhaare mit großer, köpfchenförmiger Endzelle; wir fanden dieselben von allen untersuchten Labiaten nur bei Galeopsis ochroleuca.

Ferner hat Mitlacher die selten vorkommenden, langstieligen Drüsenhaare bei Marrubium als langgestielte Drüsenschuppen aufgefaßt, während wir uns Delpy anschließen, wenn wir diese Haare zu den Drüsenhaaren rechnen, da sie einen längeren Stiel, eine kurze Halszelle und ein größeres, zwei- bis vierzelliges Köpfchen aufweisen.

Während Solereder das Vorkommen von einzelligen Haaren in der Familie noch als „selten“ bezeichnet hat, fanden wir, daß die Stachelhaare (bzw. kleinen, spitzen, ein- bis zweizelligen Haare) bei den Labiaten sehr verbreitet sind und oft reichlich auftreten, so daß sie von uns als sehr wichtiges Unterscheidungsmerkmal benutzt werden konnten.

Wenn Mitlacher sagt: „Sowohl die einfachen Gliederhaare als auch die Knotenhaare können die Form annehmen, welche wir als Peitschenhaare zu bezeichnen pflegen“, so müssen wir hinzufügen, daß es sich hier nur um vereinzelte Fälle handelt; so haben wir diese Beobachtung außer in den von Mitlacher erwähnten Fällen von Salvia officinalis und Stachys germanica auch bei Salvia pratensis und Ballota nigra gemacht. Als kleine Peitschenhaare konnten wir die von Mitlacher erwähnten zwei- bis dreizelligen Gliederhaare von Teucrium marum und Thymus vulgaris nicht bezeichnen, jedenfalls begegneten uns bei diesen beiden Arten keine ausgesprochen peitschenförmigen Haare. Dagegen fanden wir solche bei Teucrium montanum.

Nach Solereder ist das Mesophyll bald zentrisch, bald bifacial gebaut. Diese Fassung ist leicht dahin mißzuverstehen, daß die erwähnte Anordnung etwa zu gleichen Teilen abweicht. In Wirklichkeit kann nach unseren Befunden der bifaciale Blattbau bei den Labiaten als der gegebene bezeichnet werden, indem nur vereinzelt der isolaterale Typ vorkommt. So wurde er als konstant von uns nur bei den Gattungen Lavandula und Phlomis gefunden. Im übrigen sei auch an dieser Stelle nochmals erwähnt, daß der Blattbau insofern leicht verwischt sein kann, als die Blattspitze stets zu isolateralem Bau (Sonnenblattcharakter), der Blattgrund zu bifacialem Bau (Schattenblattcharakter) neigt. Demnach sollten wir, um den Blattbau festzustellen, stets einen Querschnitt aus der Blattmitte haben. Liegt nun aber die Blattdroge in Spezies- oder Pulverform vor, so läßt sich die Herkunft des jeweiligen Querschnittbildes nicht ermitteln. Infolgedessen haben wir beim Aufstellen des Bestimmungsschlüssels davon Abstand genommen, den Blattbau als Diagnostikum aufzuführen.

Bezüglich der Anwesenheit von Hesperidinsphäriten setzten wir uns mit Albertus nur insofern in Widerspruch, als wir bei den untersuchten Arten der Marrubieae, Nepeteae und Stachyeae kein Hesperidin fanden. Aus diesem Grunde, und weil wir auch selbst verschiedentlich bei ein und derselben Art, aber von verschiedener Herkunft, bei dem einen Material Hespridin nachweisen konnten, bei dem anderen nicht, haben wir die Anwesenheit von Hesperidin nicht als eine stets konstante Begleiterscheinung der betreffenden Art gehalten und darum keinen allzu großen Wert auf die Anwesenheit von Hesperidinen gelegt.

Außer diesen Richtigstellungen der Untersuchungsergebnisse früherer Forscher sind wir in unserer Arbeit unter anderem zu folgenden weiteren Resultaten gelangt.

Die Gliederhaare fast sämtlicher Spezies haben die Neigung, auf der Blattunterseite schlankere und dünnwandigere Formen an-

zunehmen, an den Nerven ebenda und am Blattrand sich mehr oder weniger zum Blatt hinzubiegen.

Die Knotenhaare verdienen als diagnostisches Merkmal besonders hervorgehoben zu werden. Sie sind sehr lang, bestehen aber trotzdem in der Regel nur aus zwei bis vier Zellen; ihre Fußzelle sitzt zwischen sockelartig hochgehobenen, dickwandigen Epidermiszellen.

Die größeren Nerven springen unterseits meist stark vor und sind oberseits mehr oder weniger stark eingesenkt. Die Gefäßbündel sind collateral und in den Haupt-, meist auch in den größeren Nebennerven von einem größeren oder kleineren Collenchymbelag begleitet, der subepidermal zwei bis drei Schichten dickwandiges Collenchymgewebe, im übrigen ein dünnwandiges, großlumiges Gewebe, mit oder ohne leicht verdickte Ecken und mit oft kleinen Intercellularen darstellt.

Das Collenchym ist in den Nerven vereinzelt durch Bastfaserbündel verstärkt, so bei Thymus serpyllum fast über die ganze Blattfläche und bei Thymus vulgaris nur in der Außenpartie, bei Lavandula stoechas, Lycopus europaeus, Mentha piperita und Rosmarinus am Hauptnerv, bei einigen Teucriumarten und bei Sideritis nur in den Blattzähnen, in denen das Collenchymgewebe allmählich durch Faserbündel ersetzt wird.

Bezüglich des Vorkommens von Oxalaten ist die Eigentümlichkeit zu bemerken, daß sämtliche oxalatführende Blätter auch Knotenhaare aufweisen. Es sind dies zugleich von allen von uns untersuchten Labiaten die einzigen Arten, welche knotige Verdickung an den Septierungsstellen der Gliederhaare zeigten.

Ein Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit bestand darin, festzustellen, daß sich bei den untersuchten Labiatenblattdrogen am Bau der Haarbildungen mit Sicherheit die Stammpflanzen bestimmen lassen. Andere Merkmale, wie Oxalat, Fasern usw., unterstützen die Analyse, sind jedoch sekundärer Natur.

Endlich gelangten wir an Hand unserer Untersuchungsergebnisse zu einer Aufstellung der einzelnen Gruppen der Labiaten nach rein anatomischen Merkmalen, indem wir zunächst nach der An- oder Abwesenheit von Stachelhaaren in zwei große Abteilungen A und B schieden und diese wieder nach anatomischen Gesichtspunkten untergruppierten.

A. Ohne Stachelhaare.

I. Scutellarioideae.
II. Ajugoideae.
  Ajugeae.
III. Rosmarineae.
IV. Lavanduloideae.
V. Stachyoideae.
  1. Marrubieae.
  2. Stachyeae.
    a) Phlomis.
    b) Melittinae.
    c) Lamiinae.

B. Mit Stachelhaaren.

I. Brunellinae.
II. Ocimoideae.
III. Nepeteae.
IV. Monardeae.
V. Salvieae.
VI. Saturejeae.
a) Hyssopinae.
b) Thyminae.
c) Melissinae.
d) Menthinae.

Die Abteilung A umfaßt die Arten, welche keine Stachelhaare aufweisen, doch müssen wir hier als Ausnahmen Lavandula vera und Phlomis anführen. An die Spitze stellen wir die Scutellarioideae, weil sie überhaupt nur wenige und dazu einfache Haarformen aufweisen, meist kurzzellige, spitze, derbwandige, grobkörnig kutikulierte Gliederhaare mit plötzlich verjüngter Endzelle. Die Ajugoideae sind bereits durch reichlichere Haarbildungen gekennzeichnet, welche längere und schlankere Formen erreichen. Die Ajugeae besitzen mehrzellige, zum Teil gebogene, meist dünnwandige Gliederhaare mit Kutikularwärzchen. Bei der Gattung Ajuga neigen sie mehr zur Vielzelligkeit als bei der Gattung Teucrium. Die Labiatendrüsenschuppen sind bei den Ajugoideae im Gegensatz zu den Scutellarioideae durchweg kleiner, sie haben bei Teucrium meist ein vierzelliges, bei Ajuga ein kleines, meist vier- bis sechszelliges Köpfchen. Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle kommen bei mehreren Arten und auch häufig vor, besonders reichlich bei Teucrium botrys. Der Labiatentyp der Spaltöffnungen ist vorherrschend, doch werden bei Ajuga und Teucrium auch drei bis vier Nebenzellen häufig angetroffen. Bei Teucrium findet man öfter, daß die Blattzähne einen Sklerenchymfaserbelag aufweisen. Durch diesen Faserbelag ist ein Anklang gegeben zu den Rosmarineae, die sich im übrigen scharf von den Ajugoideae abheben durch ihre großen, achtzelligen Drüsenschuppen und ihre verzweigten, glattwandigen Strauchhaare. Wir stellen sie darum als eigene Gruppe auf. An die Rosmarineae schließen wir die Lavanduloideae an, weil sie ebenfalls verzweigte Haare haben, wenn auch in anderer Form, auch führen sie z. T. (Lavandula stoechas) an den Nerven einen Faserbelag, nur stärker, wie Rosmarinus und ähneln dadurch Rosmarinus und Teucrium. Die Haare der Lavanduloideae sind Sternhaare, ferner kommen bei ihnen Zapfenhaare vor. Die Blätter zeigen deutlich isolateralen Bau.

Den Übergang zur nächsten großen Gruppe der Stachyoideae bieten die Marrubieae durch ihre ebenfalls verzweigten Haare, die jedoch, im Gegensatz zu den Lavanduloideae, als Büschelhaare ausgebildet sind. Auch zeigt sich bei Sideritis, wie bei den oben erwähnten Arten, noch die Bildung von Faserbelag an den Nerven. Die Stachyoideae können wir als die Gruppe der Knotenhaare charakterisieren. Diese sind von einem Kranz dickwandiger Epidermiszellen (Epidermissockel) umgeben, auch weist diese Gruppe zugleich im Mesophyllgewebe reichlich Kalkoxalat auf (Ausnahmen: Phlomis,

Lamium purpureum und Stachys germanica). Oxalate fanden wir bei sämtlichen von uns untersuchten Labiaten mit Ausnahme der eben erwähnten Arten nur in dieser Gruppe, und zwar reichlich und in deutlich ausgeprägten Formen. An die Marrubieae schließt sich zunächst mit ihren verzweigten Haaren die Gattung Phlomis an. Anderseits leitet sie über zu den Milittinae, weil sie, wie diese Gruppe, keine Drüsenschuppen aufweist. Die Melittinae haben wieder die einfachen Knotenhaare und die Oxalate mit den Lamiinae gemein, doch sind ihre Knotenhaare im Gegensatz zu diesen nur schwach knotig ausgebildet. Ein Anklang der Lamiinae an die Melittinae und Phlomis ist auch dadurch gegeben, daß wir bei den einzelnen Arten ebenfalls keine Labiatendrüsenschuppen antreffen, so bei Stachys palustris und Stachys recta. Hervorzuheben ist noch, daß bei den Gattungen Galeopsis und Lamium nur kleine, achtteilige Drüsenschuppen neben fast gleich großen Drüsenköpfchen auftreten, ferner, daß bei den Lamiinae häufiger Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle vorkommen, ferner, daß der Labiatentyp der Spaltöffnungen stark verwischt ist, besonders bei der Gattung Galeopsis und bei Lamium album, bei denen drei bis fünf Nebenzellen vorherrschen.

Die Abteilung B ist durch die Anwesenheit von Stachelhaaren charakterisiert. Doch müssen wir hier auch eine Einschränkung vornehmen, indem Salvia glutinosa und Mentha viridis keine Stachelhaare aufweisen; ferner durch das Vorherrschen schlanker, dünnwandiger Gliederhaare, sowie durch das Fehlen von Knotenhaaren (eine leicht knotige Verdickung zeigt sich nur bei Thymus serpyllum) und von Oxalaten, welche beide in der Abteilung A zu Untergruppierungen dienen. Die Verbindung mit der Gruppe A ist aufrechterhalten durch ein- bis zweizellige, spitze Haare bei den Lamiinae, welche zu den von uns in dieser Gruppe allgemein als Stachelhaare bezeichneten Haarbildungen überleiten.

Auch bei der Abteilung B stellen wir an die Spitze diejenigen Gruppen, welche keine besondere Mannigfaltigkeit in ihren Haarformen aufweisen, das sind die Brunellinae, Ocimoideae, Nepeteae und Monardeae. Diese vier Gruppen lassen sich ihrerseits, wie auch die noch später folgenden Gruppen, wieder nach der Zellenanzahl ihrer Drüsenschuppen scheiden in die Brunellinae und Ocimoideae mit vierteiligen Drüsenschuppen; bei den Nepeteae kommen neben den vier- auch achtteilige vor, während bei den Monardeae die Achtzelligkeit vorherrscht. Die Brunellinae weisen ein- bis dreizellige Stachelhaare und zwei- bis neunzellige, breite, gerade, dünnwandige Gliederhaare mit spitzer Endzelle auf, wodurch sie sich von den Ocimoideae unterscheiden, bei denen die Gliederhaare eine stumpfliche Endzelle besitzen, während die übrigen Haarbildungen ähnliche sind. Bei den Nepeteae treffen wir reichlicher Stachelhaare, die oft nur papillös ausgebildet sind, außerdem mehrzellige, gerade oder gekrümmte, dünn- oder derbwandige Gliederhaare. Die Monardeae haben neben den bereits erwähnten, achtteiligen Drüsenschuppen und den Stachelhaaren zwei- bis achtzellige, leicht derbwandige Gliederhaare.

Auf diese Gruppen mit nur wenig Haarformen folgen die Salvieae und die Saturejeae mit mannigfaltigeren Haargebilden. Es kommen

hier häufiger Gliederhaare mit köpfchenförmiger Endzelle, Zapfenhaare, sowie zweierlei Stachelhaare vor. Auch hier tritt, wie oben, als Einteilungsprinzip die Zähligkeit der Drüsenschuppen in Erscheinung, und zwar haben wir es zunächst im Anklang an die Monardeae noch mit achtteiligen bei den Salvieae zu tun, während die Saturejae solche mit vier- bis sechszehnzelligem Köpfchen aufweisen. Den Anklang der Salvieae an die Monardeae sehen wir außer in den Drüsen auch an der Form der Gliederhaare verschiedener Salviaarten, z. B. von Salvia sclarea und S. glutinosa, die ganz ähnliche Formen aufweisen wie die der Monardeae. Eine Differenzierung der beiden großen Gruppen Salvieae und Saturejeae von den vorhergehenden Gruppen tritt dadurch in Erscheinung, daß die Drüsenschuppen durchweg reichlicher vorkommen, weil es sich um südländische Pflanzen handelt, während die anderen Gruppen in nördlichen Gegenden heimisch sind. Als typische Haarform finden wir bei den Salvieae peitschenförmige Haare (bei Salvia officinalis und S. pratensis), wodurch sie sich von den Monardeae und den Saturejeae abheben. Zapfenhaare haben wir bei Salvia officinalis und Salvia sclarea.

Bei den Saturejeae ist als Hauptunterscheidungsmerkmal von den Salvieae zunächst hervorzuheben, daß die Drüsenschuppen vier- bis sechszehnzellig vorkommen, und zwar bei den Hyssopinae achtzellig, den Thyminae und Melissinae acht- bis zwölf-, den Menthinae vier- bis sechzehnzellig. Die Hyssopinae schließen sich durch die Achtzelligkeit ihrer Drüsenschuppen an die Salvieae an, unterscheiden sich aber von ihnen, indem sie keine peitschenförmigen Haare aufweisen. Doch findet sich noch ein Anklang an Salvia insofern, als auch hier die Basalzelle der Gliederhaare wie bei Salvia officinalis oft sehr dickwandig ist. Die Thyminae weisen keine dickwandige Basalzelle auf, hingegen haben sie mit den Hyssopinae die Form der Stachelhaare gemeinsam im Gegensatz zu den Melissinae und Menthinae, welche zweierlei Stachelhaare zeigen. Die Gruppe der Thyminae läßt sich durch An- oder Abwesenheit von Sklerenchymfasern in zwei Untergruppen scheiden. Die erste Untergruppe umfaßt die Gattung Thymus mit Sklerenchymfasern, dagegen derbwandigen Gliederhaaren, die zweite Untergruppe die Gattung Origanum ohne Sklerenchymfasern, dagegen mit dünnwandigen Gliederhaaren.

Während bei den Hyssopinae, der Gattung Thymus und bei Origanum vulgare kurze Haarformen überwiegen, sind sie bei Origanum majorana länger und vielzelliger, wodurch Origanum majoranum seinerseits wieder den Übergang bildet zu den Melissinae und den Menthinae.

Wie bereits oben erwähnt, kommen bei den Melissinae und den Menthinae mannigfaltigere Haarformen vor, wie Zapfenhaare und zweierlei Stachelhaare, nämlich kurze, breite, eckzahnförmige und schlanke, schmale; bei den Melissinae findet man acht- bis zwölf-, bei den Menthinae vier- bis sechzehnzellige Drüsenschuppen; bei den Menthinae kommen verzweigte Haare vor, bei den Melissinae nicht; die Haare der Melissinae sind dünnwandig und kollabieren gern, während dies bei den derbwandigen Haaren der Menthinae weniger der Fall ist.

Praktisch-pharmazeutischer Teil.

Um den Anforderungen der pharmazeutischen Praxis noch besser als bisher genügen zu können, ist beabsichtigt, außer den Angaben über neue Arzneimittel, Spezialitäten und Geheimmittel, auch Originalmitteilungen über Laboratoriumserfahrungen und Arzneivorschriften (Magistralformeln) namhafter Mediziner in zwangloser Reihenfolge der Hefte zu veröffentlichen.

1. P. Manicke und P. Grigel:

Zur Darstellung der Acetylsalicylsäure, des Acetanilids und des *p*-Acetphenetidins.

(Aus dem Laboratorium für Angewandte Chemie und Pharmazie der Universität Leipzig.)

Eingegangen am 10. April 1926.

Die für den menschlichen Organismus giftige Wirkung der Phenolcarbonsäuren und der aromatischen Aminoderivate erfährt durch die Einführung von Acetyl in die Hydroxyl- bzw. Aminogruppen eine Abschwächung. Diese Gruppen werden hierdurch entgiftet. Anderseits wird durch langsame Verseifung der Acetylverbindungen erst im Darmkanal erreicht, daß die arzneiliche Wirkung allmählich eintritt.

Im folgenden sollen die Acetylierungsmethoden einer kurzen Betrachtung unterzogen und außerdem eine sehr bequeme und schnelle Acetylierungsweise der Salicylsäure, des Anilins und des *p*-Phenetidins gegeben werden.

Allgemein werden als Acetylierungsmittel Eisessig, Essigsäureanhydrid und Acetylchlorid verwendet. Diese drei Acetylierungsmittel können für sich allein, oft aber auch mit geeigneten Verdünnungsmitteln zusammen in Anwendung gebracht werden. Sind aromatische Körper mit mehreren Hydroxylgruppen vorhanden, z. B. Pyrogallol, Gallussäure oder Tannin, so wird meist ein wasserabspaltendes Mittel hinzugesetzt, wie Phosphorpentoxyd, Chlorzink oder Natriumacetat. Letztere Mittel sind z. B. unbedingt zur Acetylierung der Gallussäure notwendig, weil sonst nur schwer eine vollständige Acetylierung der Gallussäure herbeigeführt werden kann.

Die bis jetzt in Anwendung gebrachten üblichen Acetylierungsmethoden für die drei obengenannten Körper waren bisher folgende: Die Salicylsäure wird mit einem Überschuß von Eisessig oder Essigsäureanhydrid am Rückflußkühler längere Zeit erwärmt. Die technische Darstellung der Acetylsalicylsäure wird mit Essigsäureanhydrid und geringen Mengen konzentrierter Schwefelsäure bei 90° ausgeführt[1]). Es werden 138 kg Salicylsäure in 120 kg Essigsäureanhydrid gelöst und mit 500 g konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die Mischung wird auf 50—60° und zum Schluß auf 90° erwärmt. Beim Abkühlen scheidet sich die Acetylsalicylsäure ab.

[1]) Ullmann, Enzyklopädie der techn. Chemie I, 150 (1914).

Das Acetanilid und das *p*-Acetphenetidin werden durch achtstündiges Kochen von Anilin oder *p*-Phenetidin mit Eisessig erhalten.

Die angeführten Methoden nehmen stets längere Zeit in Anspruch. Wir haben zur Darstellung der Acetylsalicylsäure eine Methode ausgearbeitet, die der in der Industrie angewandten ähnlich ist. Dabei wird ebenfalls Essigsäureanhydrid unter Zusatz einer geringen Menge konzentrierter Schwefelsäure verwendet. Die bei der Reaktion frei werdende Wärme genügt, um die Acetylierung zu Ende zu führen. In gleicher Weise lassen sich auch Anilin und *p*-Phenetidin vollständig acetylieren. Diese Methode ermöglicht ein sehr schnelles Arbeiten, da ein Kochen am Rückflußkühler nicht erforderlich wird.

Der zu acetylierende Körper (ca. 10 g) wird mit einem geringen Überschuß der berechneten Menge Essigsäureanhydrid und mehreren Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt (vgl. Darstellung). Unter starker Wärmeentwicklung setzt die Acetylierung ein. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsflüssigkeit in die ca. zehnfache Menge Wassers unter Umrühren eingegossen, wobei das Acetylprodukt sofort kristallin ausfällt. Die Produkte werden nach dem im praktischen Teil beschriebenen Verfahren gereinigt.

Praktischer Teil.

Acetylsalicylsäure.

Darstellung: In einem Erlenmeyerkolben werden 10 g Salicylsäure mit 20 g Essigsäureanhydrid versetzt und gut durchgeschüttelt, bis eine gleichmäßige Mischung entstanden ist. Nun werden 15 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zugegeben, wobei unter Erwärmung auf etwa 35° Lösung eintritt. Bald darauf beginnt unter gleichzeitiger Erhöhung der Temperatur auf ca. 45° die kristallinische Abscheidung der Acetylsalicylsäure. Den Kristallbrei trägt man in 200 ccm Wasser ein und läßt unter stetem Umrühren erkalten. Die Kristalle werden auf dem Büchnertrichter abgesaugt, mit kaltem Wasser ausgewaschen.

Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 13 g. Theoretische Ausbeute 13,2 g. Es wird aus Alkohol umkristallisiert. Weiße, geruchlose Kristallnädelchen. Schmp. 135°.

Die Darstellung läßt sich noch vereinfachen, indem man den in die 20fache Menge Wasser der angewendeten Salicylsäure eingetragenen Kristallbrei kurz bis zum Sieden erhitzt. Dabei löst sich die Acetylsalicylsäure auf, während gleichzeitig das überschüssige Essigsäureanhydrid zersetzt wird. Beim Abkühlen scheidet sich die Acetylsalicylsäure sofort wieder kristallinisch aus. Es wird abgesaugt und bis zum Verschwinden der Schwefelsäurereaktion mit kaltem Wasser ausgewaschen. Rein weiße, geruchlose Kristalle. Schmp. 135°. Ausbeute fast quantitativ (13 g).

Acetanilid.

Darstellung: 10 g frisch destilliertes Anilin werden mit 15 g Essigsäureanhydrid in der Kälte versetzt. Es tritt bei gutem Durchschütteln der Mischung Temperatursteigerung auf etwa 120° ein. Auf Zugabe von 4 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure wird nochmals durchgeschüttelt und dadurch

völlige Acetylierung herbeigeführt. Beim Abkühlen auf etwa 80° scheidet sich die Reaktionsmasse aus und erstarrt zu einem Kristallbrei. Dieser wird in die 20fache Menge Wassers des angewendeten Anilins eingetragen und zur Zersetzung des überschüssigen Anhydrids kurz zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich das Acetanilid kristallinisch ab, wird abgesaugt und mit kaltem Wasser nachgewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser weiße, glänzende, geruchlose Kristallblättchen. Schmp. 114°.

Ausbeute 12 g = 83% der Theorie.

p-Acetphenetidin (Phenacetin).

Ausgangsmaterial: Käufliches *p*-Phenetidin. Dasselbe stellt eine dunkelrötlich gefärbte Flüssigkeit dar, die wir zur Reinigung der Destillation über Zinkstaub unterwarfen. Bei 245° ging schwach gelblich gefärbtes *p*-Phenetidin über, während eine geringe Menge höher siedender Produkte im Kolben zurückblieb.

Darstellung: 10 g *p*-Phenetidin (Schmp. 245°) werden mit 10 g Essigsäureanhydrid in der Kälte versetzt. Die Mischung erwärmt sich dabei auf 98—100°. Bei Zugabe von 5 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure tritt schwach rötliche Färbung der Mischung ein. Beim Abkühlen auf ca. 80° beginnt die Abscheidung des *p*-Acetphenetidins. Die Reaktionsmasse erstarrt bei weiterem Abkühlen unter stetem Umschütteln zu einem schwach rötlich gefärbten Kristallbrei. Man gießt nun in die 20fache Menge kalten Wassers ein, erhitzt kurze Zeit zum Sieden, um überschüssiges Anhydrid zu zersetzen. Nach dem Abkühlen wird der Kristallbrei abgesaugt, mit kaltem Wasser ausgewaschen und getrocknet.

Rohprodukt 13 g = theoretischer Ausbeute. Zur Reinigung wird das Rohprodukt in ca. 25—30 ccm Alkohol gelöst und die Lösung mit etwas Tierkohle am Rückfluß 20 Min. zum Sieden erhitzt. Aus dem Filtrat der alkoholischen Lösung kristallisiert das *p*-Acetphenetidin in farblosen Nadeln (ca. 9,5 g). Schmp. 134—135°. Aus der alkoholischen Mutterlauge können durch Zugabe von Wasser nochmals 2 g eines schwach rötlich gefärbten *p*-Acetphenetidins gefällt werden, das durch Umkristallisieren aus Alkohol ebenfalls rein weiß erhalten wird.

---

2. **Hans Vogtherr**, Berlin:

Bestimmung des Santoningehaltes in Herba Artemisiae und in santoninhaltigen Harzen.

Eingegangen am 19. April 1926.

Neuere Bestrebungen zielen darauf hin, das Santonin nicht mehr ausschließlich aus Flores Cinae zu gewinnen, sondern hierfür auch bestimmte Varietäten der Artemisia maritima und andere Artemisiaarten heranzuziehen, wobei man sich nicht, wie bisher, lediglich auf die Verwendung der Blüten, sondern auf die Verarbeitung der ganzen Pflanzen verlegt. Wir haben aus den für Vorstehendes in Betracht kommenden Industriebezirken vielfach

Untersuchungen durchführen müssen über den Gehalt an Santonin im Pflanzenkraut sowie in harzartigen Produkten, die aus der Fabrikation kamen und aus alkoholischen bzw. wässerig-alkalischen Auszügen stammten. Bei der Ermittlung des Satoningehaltes kamen wir nun nach dem üblichen Frommeschen Verfahren (vgl. G. Fromme im Jahresbericht von Caesar und Loretz 1912, 40) bei diesen beiden Rohstoffen nicht zum Ziel. Um den Gehalt im Artemisiakraut zu ermitteln, brauchten wir allerdings nur die anfangs in Arbeit genommenen Mengen zu vergrößern; wir nahmen statt 13 g mittelfein gepulverte Zittwerblüten, 50 g gepulvertes Herba Artemisiae in Arbeit, übergossen dies in einer Flasche mit Glasstöpsel mit 500 ccm Chloroform und verfuhren sonst wie es Fromme schildert, ohne an den für 13 g Zittwerblüten gegebenen Zahlenverhältnissen etwas zu ändern. Wir mußten diese Abänderung vornehmen, weil der Gehalt an Santonin bis 0.2 % herabgeht, so daß man mit 13 g in Arbeit genommener Droge in diesem Falle z. B. überhaupt kein Santonin erhält.

Ganz anders gestaltete sich die Untersuchung der im Betrieb anfallenden harzähnlichen Stoffe auf den Santoningehalt. Wenn man diese nach dem Frommeschen Verfahren bearbeitet, dann erhält man aus der Barythydratlösung neben Santonin regelmäßig eine verhältnismäßig große Menge von öligen und harzigen Produkten, die die reine Abscheidung des Santonins unmöglich machen. Es gelang uns, auch in diesen Fällen die Reinigung des Santonins durchzuführen, wenn wir die Chloroformausschüttelung der angesäuerten Barythydratlösung vor dem Filtrieren und Abdestillieren mit einer dünnen Natronlauge schüttelten. Diese Natronlauge nahm dann jene störenden Beimengungen vollkommen aus dem Chloroform heraus, ohne dabei ins Gewicht fallende Mengen von Santonin der Chloroformlösung zu entziehen, wenn man bestimmte Konzentrationen einhält. Diese Erscheinung überrascht bei dem Säurecharakter des Santonins und es war von vornherein nicht ohne weiteres zu erwarten, daß man einen ähnlichen wie den eben erwähnten Prozeß für die hier erforderlichen Reinigungsprozeduren anwenden könnte. Wir haben uns aber durch Versuche, die wir mit Chloroformlösungen des reinen Santonins anstellten, von der Richtigkeit dieser Beobachtung überzeugt. Löst man z. B. ca. 0.5 g Santonin in 150 ccm Chloroform und schüttelt diese Lösung 2 Minuten lang mit 50 ccm 1.5 %iger Natronlauge, so gehen nur 0.0024 g Santonin in die Natronlauge über. Steigerten wir die Natronlaugekonzentration auf das Doppelte, d. h. auf 3 %, so erhielten wir unter sonst gleichen Bedingungen 0.0030 g Santonin durch die Natronlauge gelöst. Bei der Steigerung der Natronlaugekonzentration auf das Vierfache, d. h. 6 %, lösten sich 0.0025 g Santonin und schließlich bei Verwendung von 15 %iger Natronlauge 0.0021 g Santonin. Man sieht also, daß die Natronlaugekonzentration hierbei nicht von Belang ist. Anders gestalteten sich die Verhältnisse, wenn man die Chloroformlösung konzentrierter wählt. So erhielten wir z. B. bei Verwendung von 0.5 g Santonin in 50 ccm Chloroform 0.0055 g Santonin aus der Natronlauge zurück. Wir verfuhren bei der Untersuchung satoninhaltiger Harze nach der folgenden Modifikation der Frommeschen Methode.

10 g der eventuell vorgetrockneten, fein gepulverten Droge (Sieb V) werden mit 50 ccm heißen Wassers übergossen und mit 10 ccm (eventuell mehr, bis deutlich sauer) 25%iger Salzsäure angesäuert und einige Minuten auf 80—100° gehalten. Die Harze steigen an die Oberfläche und werden nach dem vollständigen[1]) Erkalten im Mörser fein zerrieben, mit obiger Fällflüssigkeit in einen Schütteltrichter gespült, die Reibschale mit zweimal 20 ccm Wasser gut nachgewaschen und dann dreimal mit je 50 ccm Chloroform je 2 Minuten lang ausgeschüttelt, wobei jedesmal das frische Chloroform zum Ausspülen der Reibschale benutzt wird. Die vereinigten Chloroformlösungen werden mit 50 ccm ca. 1.5%iger Natronlauge zwei Minuten lang kräftig durchgeschüttelt, gut absetzen gelassen und nach dem Abtrennen der wässerigen Flüssigkeit die Chloroformlösung nochmals mit 50 ccm Wasser durchgeschüttelt[2]). Die eventuell unter Zuhilfenahme von etwas Natriumsulfat geklärte und filtrierte Chloroformlösung wird bis auf etwa 10 ccm abdestilliert und der Rückstand mit 100 ccm 5%iger Barythydratlösung übergossen. Das noch vorhandene Chloroform wird hierauf auf dem Wasserbade langsam verjagt, wobei das Harz an die Oberfläche der Lösung steigt. Danach wird stärker erhitzt, bis die Flüssigkeit nicht mehr nach Chloroform riecht. Jetzt wird durch ein glattes, angenäßtes Filter von etwa 6 cm Durchmesser in einen 200 ccm fassenden Kolben filtriert, Kolben und Filter mit zweimal 10 ccm heißen Wassers nachgespült und nach Zusatz von 5 ccm 25%iger Salzsäure einige Minuten im kochenden Wasserbade erhitzt. Die lauwarm abgekühlte Flüssigkeit wird in einen Schütteltrichter gebracht und dreimal mit je 20 ccm Chloroform 2 Minuten lang kräftig geschüttelt, wobei man den Fällkolben jedesmal mit dem Chloroform ausspült. Das klar abgesetzte Chloroform wird durch ein doppeltes glattes Filter in einen mit Filter von 6 cm Durchmesser gewogenen 100-ccm-Kolben filtriert, wobei das Filter durch die jeweils nachfolgende Ausschüttelung gewaschen wird. Nach Abdestillieren des Chloroforms wird der Rückstand auf dem Wasserbade unter Ausblasen mit einem kleinen Gebläse vollständig vom Chloroform befreit und unter Erwärmen in genau 7.5 g Alkohol absolut. gelöst und mit genau 42.5 g heißen Wassers verdünnt. — (Anmerkung: Falls hier außer der Trübung ölige oder harzige Produkte sich zeigen, muß die Flüssigkeit nochmals durch ein Filter von 6 cm

---

[1]) Wichtig! da bei unvollständiger Abkühlung beim Ausschütteln der Chloroformlösung mit 1.5%iger Natronlauge (s. u.) Emulsionsbildungen beobachtet werden.

[2]) Wie kürzlich beobachtet, gibt es Harze, die unter den indifferenten Stoffen starke Emulsionsbildner enthalten. Bei solchen Harzen ist es erforderlich, die hier vorliegenden 150 ccm Chloroformlösung zunächst einmal auf etwa 20 ccm einzudestillieren und dann zuerst mit 100 ccm 5%iger Barythydratlösung die indifferenten Substanzen abzuscheiden, ehe man mit Hilfe der Natronlauge die Säuren entfernt. In diesem Fall muß die Barythydratlösung mit dreimal 50, statt dreimal 20 ccm Chloroform ausgeschüttelt und danach die Entfernung der Säuren mit 1,5%iger Natronlauge wie eben beschrieben, vorgenommen werden. Das Verfahren bleibt also im wesentlichen dasselbe, nur wird die Reihenfolge der Manipulationen verändert. Die erstere Anordnung ist aber zweckmäßiger und, wo angängig, einzuhalten, weil weniger Chloroform gebraucht wird.

Durchmesser filtriert werden; da dann Kolben und Filter noch zweimal mit je 10 ccm Waschflüssigkeit [bestehend aus 3 g Alkohol absolut. + 17 g Wasser] nachgewaschen werden müssen, sind am Schluß nicht 0.034, sondern 0.044 g Santonin zur Anrechnung der in Lösung gebliebenen Mengen zuzuaddieren. Dieser Sonderfall tritt nur dann ein, wenn die 50 ccm 1.5%iger Natronlauge zur Lösung der Harzsäuren aus der Chloroformlösung nicht ausreichten, bei der Kontrollanalyse ist dann die Konzentration der Natronlauge zu verdoppeln.) — Man läßt die trübe Flüssigkeit genau 24 Stunden kristallisieren und filtriert durch das mitgewogene, obenerwähnte Filter. Darauf wäscht man mit zweimal je 10 ccm eines Gemisches von 3 g Alkohol absolut. und 17 g Wasser nach. Dem gewogenen Santonin sind zur Anrechnung der in Lösung gebliebenen Mengen 0.034 g zuzuaddieren.

Willy Wobbe: Neue Arzneimittel.

Dilaudid.

Dilaudid ist die warenzeichenrechtlich geschützte Bezeichnung für das von der Firma Knoll Aktiengesellschaft, Chemische Fabriken, Ludwigshafen a. Rh., hergestellte salzsaure Hydromorphinon



$C_{17}H_{19}O_3N \cdot HCl$.

Eigenschaften: Dilaudid ist ein kristallinisches weißes Pulver, das in Wasser und Weingeist löslich, in Äther unlöslich ist.

Erkennungsproben: Ammoniakflüssigkeit oder Natriumcarbonatlösung fällen die Dilaudidbase aus, die bei 259—260° schmilzt.

Die wässerige Lösung (1 : 20) gibt nach dem Ansäuern mit Salpetersäure auf Zusatz von Silbernitratlösung einen weißen käsigen Niederschlag, der in Ammoniakflüssigkeit löslich ist.

Wird die ausgefällte Dilaudidbase in Wasser unter Zusatz von Hydroxylaminsalz gelöst und etwas erwärmt, so fällt nach einigem Stehenlassen auf Zusatz von Ammoniak das Oxim aus, das, so gut wie unlöslich in Wasser, aus Weingeist umkristallisiert einen Schmelzpunkt von 231—233° zeigt.

Prüfung: 0.1 g Dilaudid darf beim Veraschen einen wägbaren Rückstand nicht hinterlassen.

0.02 g Dilaudid müssen sich in 5 ccm Schwefelsäure ohne Färbung auflösen. Auf Zusatz von einem Tropfen Ferrichloridlösung darf sich die Lösung bei gelindem Erwärmen nicht blau färben.

Heilanzeigen: Das neue Mittel ist überall da angezeigt, wo bisher Morphin gegeben wurde, das es durch eine wesentlich stärkere und nachhaltigere Wirkung übertrifft. Es kann deshalb in erheblich geringeren Gaben als Morphin angewendet werden. Eine Angewöhnung an das Mittel, die eine Steigerung der Gaben erforderlich gemacht hätte, ist bisher nicht beobachtet worden.

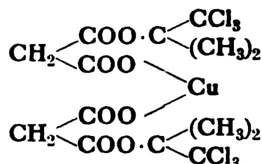
Dosierung und Darreichung: Es wird empfohlen, das Mittel in Gaben von 0.00125 (½ Tablette) zu verabreichen und nötigenfalls auf höhere

Gaben überzugehen. Bei der Behandlung mit Einspritzungen unter die Haut ist zu berücksichtigen, daß Dilaudid mindestens dreimal wirksamer ist als Morphin.

Aufbewahrung: Vorsichtig.

Tracumin.

Unter dieser als Warenzeichen geschützten Bezeichnung bringt die Firma Athenstaedt & Redeker, Chemische Fabrik, Hemelingen bei Bremen, ein neues Heilmittel für ophthalmologische Erkrankungen in den Handel, das chemisch als das Kupfersalz der Trichlorbutylmalonsäure, Kupfertrichlorbutylmalonat, anzusprechen ist.



Eigenschaften: Tracumin ist ein geruch- und geschmackloses blaugrünes Pulver, das in Wasser und Alkohol unlöslich ist, sich dagegen in Benzol, Chloroform und fetten Ölen löst.

Erkennungsproben: Das Präparat löst sich in Ammoniaklösung mit lasurblauer Farbe auf.

Wird Tracumin mit wässeriger Kalilauge erhitzt, die Mischung mit Salpetersäure angesäuert und mit Silbernitratlösung versetzt, so entsteht ein weißer käsiger, in Ammoniakflüssigkeit löslicher Niederschlag.

Außerdem kann die Löslichkeit in Chloroform als Erkennungsprobe herangezogen werden.

Heilanzeigen: Wie eingangs gesagt, findet Tracumin in der Augenheilkunde Anwendung, so als äußerst leichtes Ätzmittel für die Bindehaut. Außerdem ist es in allen Stufen von Trachom besonders angezeigt.

Dosierung und Darreichung: Tracumin wird in Form von 5—10%igen Salben angewendet.

Rezeptformeln: Die Firma gibt für die Herstellung einer Augensalbe folgende Vorschrift: Rp. Tracumin 0.5—1.0; Adip. Lan.; Aq. destill. aa 1.0; Vaselin. alb. americ. q. s. ad 10.0; M. f. ungt. a D. S. Augensalbe.

Aufbewahrung: Vorsichtig.

Willy Wobbe: Spezialitäten und Geheimmittel.

Amynin

der Firma Dr. Freund & Dr. Redlich, Berliner Fabrik organotherapeutischer Präparate, Berlin-Adlershof, enthält Neutralon Kahlbaum und Antipepsin. Es soll gegen Magengeschwür Anwendung finden.

Antipyros

der Firma Chemosan Aktiengesellschaft, Chemisch-pharmazeutische Fabrik, in Wien I, ist ein Mittel, das bei Verbrennungen ersten und zweiten Grades schmerzstillend und entzündungswidrig wirken und die schnelle Neubildung der Oberhaut befördern soll. Nach den Angaben der Firma besteht das Mittel aus einem Kondensationsprodukt von Haematoxylin und Formaldehyd, Tannin und Thymol gelöst in einem stark alkoholischen Kräuterauszug.

Camphokoniol

der Firma Chemosan Aktiengesellschaft, Chemisch-pharmazeutische Fabrik, in Wien I, ist eine kolloidale Campher-Öllösung (Emulsion), die nach einem besonderen, durch Patent geschützten Verfahren hergestellt wird. Das Öl ist darin so fein verteilt, daß die entstandenen Teilchen nur mit Hilfe des Dunkelfeldes mikroskopisch gesehen werden können. Mit dem Öl ist der darin gelöste Campher in kolloidale Form übergeführt.

Die Emulsion, die unbegrenzt haltbar ist, beliebig mit Wasser verdünnt und sterilisiert werden kann, soll intramusculär und auch intravenös eingespritzt werden.

Dermotubin

des Serum-Laboratoriums Ruete-Enoch, G. m. b. H., in Hamburg, über das in Heft 5, 1924, berichtet wurde, ist eine sogenannte Tuberkulinsalbe mit etwa 80 °/₀ Glycerin. In diesem sollen sowohl abgetötete Tuberkelbazillen als auch die löslichen Bestandteile des Bacillus enthalten sein.

Neben der percutanen Behandlung der Tuberkulose soll das Präparat auch zur Diagnose der Krankheit gebraucht werden.

Digitaletten-Zyma

der Firma Chemische Fabrik Zyma in Erlangen, sind mit Hilfe von Hefeextrakt und Hefepulver hergestellte Tabletten, die im Stück 0.05 Folia Digitalis titrata enthalten. Der Tablettenkörper soll durch seine Einwirkung auf den Magen die leichte Resorption des Fingerhutblattpulvers gewährleisten.

Finarthrin

der Firma Dr. Karl Thomä, Chemische Fabrik, in Winnenden (Württemberg), ist Phenylcinchoninsäure von größter Reinheit. Sie kommt außer als loses Pulver als Tabletten von 0.5 Gewicht in den Handel. Außerdem gelangt es in Form von keratinierten darmlöslichen Pillen auf den Markt.

Gangliosan

der Firma „Orthopharm" Chemisch-pharmazeutische Präparate G. m. b. H., Berlin W 35, ist ein proteinfreies Reizkörper-Präparat, das als intramusculäre Einspritzung bei schmerzhaften neuralgischen, rheumatischen, arthritischen Erkrankungen sowie bei ständigem Kopfschmerz angewendet werden soll.

Nach den Angaben der Firma handelt es sich um eine „optimaldosierte Verbindung" von Ameisensäure und Dextrose gelöst in einer Methylenblau-auflösung.

Hormo-Vesculan

der Firma Chemisch-pharmazeutische Fabrik Dr. R. & Dr. O. Weil, Frankfurt a. M., kommt in Form von Tabletten und Lösung zur intramusculären Einspritzung in den Handel. Es handelt sich um eine Vereinigung des Entfettungsmittels Vesculan mit den geeigneten Stoffwechsel-Hormonen beider Geschlechter, die nach den Angaben von Prof. David hergestellt wird.

Ichtoterpan

der Chemisch-pharmazeutischen Fabrik Dr. R. & Dr. O. Weil in Frankfurt a. M., ist ein Mittel gegen rheumatische Muskel- und Gelenkerkrankung, Arthritis deformans und verwandte Leiden. Es besteht aus darmlöslichen Pillen, die nach Angaben der Firma als wirksame Bestandteile Ichthyol und Pinen enthalten.

Juglopin

der Firma Chemosan Aktiengesellschaft, Chemisch-pharmazeutische Fabrik, in Wien I, ist ein sogenanntes Bade-extrakt, das aber auch als Einatmungsmittel bei katarrhalischen Erkrankungen, ferner gegen Kopfschuppen und Haarausfall sowie bei schlecht heilenden Hautabschürfungen Anwendung finden soll.

Nach den Angaben der Firma handelt es sich um ein aus Nußblättern, Salbei, Eichenrinde und Kamillen hergestelltes weingeistiges Extrakt, dem bestes Fichtennadelöl zugesetzt ist.

Neurostrontyl

der Firma Chemisch-pharmazeutische Fabrik Dr. R. & Dr. O. Weil in Frankfurt a. M., besteht, wie die Firma angibt, aus einer „20%igen Zusammensetzung von Strontium-Brom-Harnstoff mit 10% Somnacetin solubile". Das Mittel soll besonders bei Epilepsie, bei akuten und chronischen Erregungszuständen angewendet werden, und zwar sowohl als intravenöse Einspritzung als auch in Form von Tabletten. Die Einspritzungen erfolgen zweimal wöchentlich. Zwischendurch, also an denjenigen Tagen, an welchen keine Einspritzung gemacht wird, sollen die Tabletten genommen werden.

Orthosan

der Firma „Orthopharm" Chemisch-pharmazeutische Präparate G. m. b. H. in Berlin W 35, ist nach Angaben der Firma ein steriles Proteinkörperpräparat, das intramusculär bei Augenkrankheiten mit vorzüglichem Erfolg gebraucht werden soll. Es kommt in zwei Stärken Orthosan A und B in den Handel. Orthosan A enthält je in der Ampulle 5 ccm, B 3 ccm.

Otreon

des **Luitpold-Werkes, Chemisch-pharmazeutische Fabrik in München**, sind Tabletten, die gegen Übersäuerung des Magens Anwendung finden sollen und bei denen die sogenannte Schaumkörpertheorie nutzbar gemacht worden ist. Neben dem Schaumkörper, der dem Mittel den Namen gegeben hat, sind nach Angaben der Firma salzsaures Tetramethoxybenzylisochinolin (Papaverin), Magnesiumcarbonat und Wismutcarbonat darin enthalten. Jede Tablette wiegt 0.25 und ist 2 ccm Normalsalzsäure äquivalent.

Physiomovin

der Firma **Chemosan Aktiengesellschaft, Chemisch-pharmazeutische Fabrik, in Wien I**, ist ein physiologisches Abführmittel. Es besteht aus bestem raffinierten Paraffinöl, das in einer sirupartigen Grundsubstanz äußerst fein verteilt ist. Durch die Vermischung wird verhindert, daß das Paraffinöl den Darm ohne Wirkung durchläuft.

Solgol-Bonbons

der Firma **Chemotechnik Vertriebsgesellschaft m. b. H. in Berlin W 57**, sind Hustenbonbons, die nach Mitteilung der Firma nach besonderem Verfahren hergestellte lakritzenhaltige Gummibonbons vorstellen. Zur Unterstützung der Wirkung enthalten sie noch Ammoniumbenzoat, Calciumlactat und Kaliumsulfoguajacolat.

Tinctura Spongiae composita titrata „Otto“

des **Chemisch-pharmazeutischen Laboratoriums der Johannes-Apotheke Hans & Herm. Otto, Stuttgart**, ist ein Mittel gegen Kropf. Nach Angaben der Firma wird die Tinktur aus Spongia tosta titrata 20.0, Laminaria tosta titrata 2.0 und Alcohol 100 hergestellt. Der Gehalt an gebundenem Jod beträgt 0.085 %, was in 10 Tropfen 0.4 mg entspricht.

Außer der flüssigen Form kommt das Erzeugnis „auf ärztlichen Wunsch“ auch in Form von Tabletten in den Verkehr. Der Gehalt der einzelnen Tablette entspricht 5 Tropfen Tinktur mithin 0.2 mg Jod.

Verzeichnis der aufgenommenen neuen Arzneimittel, Spezialitäten und Geheimmittel

Willy Wobbe:
Arzneivorschriften (Magistralformeln) namhafter Mediziner.

Clysma nutriens Bial (Bials Nährklystier).
Pepton. sicc.
Sacch. Lactis
Alcohol. absolut. aa 25.0
Tinct. Opii spl. gtt. X
Aq. destill. ad 250.0
M.

Clysma nutriens Klemperer (Klemperers Nährklystier).
Sacch. Uvar.
Alcohol. absolut. aa 12.0
Aq. destill. 300.0
M.

Collodium detergens Unna (Unnas Schälcollodium).
Acid. salicyl.
Anaesthesin. aa 10.0
Collod. 80.0
M.

Collodium saponatum Unna (Unnas Seifencollodium).
Sapon. kalin. 4.0
Collod. 20.0
M.

Pasta Airoli Bruns (Brunssche Airolpaste).
Airol. 5.0
Mucil. Gummi arab.
Glycerin. aa 10.0
Boli alb. p. s.
ut fiat. past. mollis.

Pasta peptonata Schleich (Schleichsche Peptonpaste).
Pepton. sicc.
Zinc. oxyd. aa 15.0
Gummi arabic. pulv.
Aq. destill. sterilis aa 30.0
Lysol.
Ol. Citronellae aa gtt. X
M.

Pilulae contra Cholelithiasim Senator (Senators Gallensteinpillen).
Sapon. medicat. 10—15.0
Mucil. Gi. arabic. q. s.
M. f. pilul. Nr. LX.

Pilulae Skoda (Skodasche Pillen).
Fol. Digital. titr. pulver. 1.5
Chinin. hydrochlor. 0.5
Extr. Valerian. 9.5
M. f. pilul. molles No. XXX.

Pulvis antineuralgicus Erb (Erbsches schmerzstillendes Pulver).
Phenacetin 0.3
Pyrazolon. phenyldimethyl.
Chinin. hydrochlor. aa 0.1
M. f. pulv. Disp. tal. dos. No. VI.

Pulvis sedativus Norden (Nordensches Beruhigungspulver).
Phenacetin
Pyrazolon. phenyldimethyl. aa 0.25
Acid. diaethylbarbitur. 0.35
M. f. pulvis. Disp. tal. dos. No. VI.

Solutio anaesthetica Scharff (Scharffsche Lösung).
Morph. hydrochlor. 0.1
Atropin. sulfur. 0.01
Sol. Antipyrin. (10%ig) 100.0.
M.

Die Lösung, der auch einige Tropfen Suprareninlösung zugesetzt werden können, wird als Mikroclysma angewendet.

Solutio arsenicalis Ziemßen (Ziemßensche Lösung).

Acid. arsenicos. 1.0
Liq. Natr. caustic. norm. ccm 5
Acid. hydrochlor. norm q. s.
Aq. destill. ad ccm 100.

Die arsenige Säure wird durch Kochen mit der Normalnatronlauge im Reagensglase zur Lösung gebracht. Man gießt die Lösung unter Nachspülen des Reagensglases in einen 100 ccm fassenden Meßkolben, füllt mit Wasser bis einige Kubikzentimeter unter der Marke auf, neutralisiert genau mit der Normalsäure und füllt auf 100 ccm auf.

Solutio Camphorae phenolatae Chlumsky (Chlumskysche Lösung).

Acid. carbol. crist. 30.0
Camphor. trit. 60.0
Alcohol. absolut. 10.0
M.

Carbolsäure und Campher werden durch Zusammenreiben verflüssigt und im Alkohol gelöst.

Solutio Natrii chlorati physiologica Ringer (Ringersche Lösung*).

Natr. chlorat. 4.0
Kal. chlorat. 0.035
Calc. chlorat.
Natr. bicarbon. aa 0.05
Aq. destill. ad 500.0
Sterilisetur!

*) Diese Vorschrift ist endgültig als maßgebend festzulegen. Die Angaben des Schrifttums weichen voneinander ab: z. B. Dornblüth-Bachem und Tappeiner geben andere Gewichtsmengen an. Noch eine andere Vorschrift enthält überhaupt kein Natriumbicarbonat, was, nebenbei bemerkt, rationell ist, da das Bicarbonat beim Sterilisieren zersetzt wird.

Species diureticae Hesse (Hesses Blasentee).

Fol. Uvae Ursi conc. 70.0
Rad. Ononidis conc.
Ligni Sassafras conc.
Herb. Herniar. conc. aa 20.0
Fruct. Petroselin cont. 5.0
Fol. Menth. piper conc. 15.0
M.

Species Kobert (Kobertsche Kräuter).

Herb. Equiset.
Herb. Galeopsidis
Herb. Polygon. avicul. aa pts.
M.

Unguentum contra perniones Binz. (Binzsche Frostsalbe).

Calcar. chlorat. 10.0
Vaselin. ad 100.0
M.

Unguentum contra Psoriasim Dreuw (Dreuwsche Psoriasissalbe).

Chrysarobin 20.0
Adip. Lanae
Sapon. kalin. aa 25.0
Acid. salicyl. 10.0
Ol. Rusci 20.0
M.

Die Salbe wird zweckmäßig so hergestellt, daß Chrysarobin und Salicylsäure gemischt und mit der Hälfte des Wollfettes verrieben werden, während andererseits die Seife mit der anderen Hälfte des Fettes gemischt wird. Den vereinigten Teilen wird der Teer zugesetzt.

Bücherschau.

Riedels Mentor 1926 für die Namen sowie für die Zusammensetzung neuerer Arzneimittel nebst Herstellerverzeichnis. 60. Auflage, bearbeitet von Dr. Paul Siedler und Apotheker Felix Dietze. Herausgegeben von der J. D. Riedel A.-G., Berlin, Chemische Fabrik, Drogengroßhandlung, gegründet 1814. Berlin, Idra-Verlagsanstalt G. m. b. H. Preis geb. M. 14.—.

Jahrhunderte hindurch standen der Therapie keine anderen Arzneistoffe zur Verfügung, als solche, wie sie die Natur direkt darbot. Erst im Anfang des vorigen Jahrhunderts konnte dieser Zustand durch Einführung einiger Verbindungen der Alkalien, Erdalkalien und Metalle etwas gebessert werden, bis durch die Entdeckungen des Morphins, des Chinins und des Jods neues Leben in die stagnierende Arzneimittelwissenschaft gebracht wurde. Aber erst mit der Entdeckung der Chinolinderivate, der Kresole und der künstlichen Darstellung der Salicylsäure brach für die Herstellung von Arzneimitteln eine wesentlich fruchtbarere Zeit an, unterstützt durch die Auffindung gewisser gesetzmäßiger Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung. Seitdem datiert ein beispielloser Aufschwung in der Bereicherung des Arzneimittelmarktes, der sich bis zum heutigen Tage in potenzierter Weise fortsetzt. Dieser Vielgeschäftigkeit der Fabrikanten ohne ein umfassendes Nachschlagewerk zu folgen, ist natürlich weder dem Arzte, noch dem Apotheker möglich. Es wurde deshalb mit Dank begrüßt, als die chemische Fabrik und Drogen-Großhandlung J. D. Riedel A.-G., Berlin, einer ihrer Preislisten früherer Jahre einen „Mentor" angliederte, der für die Namen neuerer Arzneimittel und solcher technischer Produkte, die zur Pharmazie in näherer Beziehung standen, eine kurze Erläuterung gab. Diese Art der Darstellung wurde während vieler Jahre fortgesetzt, doch erwies sich der Stoff schließlich für einen Anhang zu den Preislisten zu groß, so daß später der „Mentor" als gesondertes Werk herausgegeben werden mußte. Dieses Werk erschien jetzt in dem stattlichen Umfange von 1133 Seiten, auf denen rund 18000 neuere Arzneimittel, Spezialitäten und Geheimmittel, sowie sonstige in der Pharmazie gebräuchliche Präparate nach ihrer Zusammensetzung, Beschaffenheit und Anwendungsart kurz beschrieben werden. Außerdem enthält das Werk als besonders anerkennenswerte Neuerungen ein Verzeichnis der Hersteller der aufgenommenen Präparate und eine Übersicht und Verdeutschung der häufig vorkommenden fremdsprachlichen Fachausdrücke.

Die außerordentliche Nützlichkeit des „Mentor" für Apotheken, Ärzte, Drogisten, Chemiker, Gesundheitsämter usw. liegt derart auf der Hand, daß eine besondere Empfehlung des vorzüglichen Buches nicht nötig ist. Erwähnt sei nur noch, daß die Ausstattung vortrefflich und dauerhaft und auch vom buchästhetischen Standpunkte aus recht befriedigend ist.

Handbuch der praktischen und wissenschaftlichen Pharmazie. Unter Mitarbeit erster Fachgenossen herausgegeben von Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. Hermann Thoms, Direktor des Pharmazeutischen Instituts der Universität in Berlin, Lieferung 14, Band IV. Berlin/Wien 1926, Urban & Schwarzenberg. 219 Seiten, Preis M. 9,—.

Die Lieferung beginnt mit der Fortsetzung der Arbeit von H. Sachs über „Grundlagen der Serum- und Immunotherapie". Dann folgen Arbeiten von E. Friedberger, Greifswald, „Die Anaphylaxie", A. Laqueur, Berlin, „Physikalische Therapie. Naturheilmethoden", E. Rost, Berlin, „Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung", K. W. Rosenmund, Kiel, „Arzneimittelsynthese", W. Thoms, Berlin, „Transfusion", G. Bayer, Innsbruck, „Organotherapie", L. Winkler, Hamburg, „Signaturtherapie", J. Katz, Leipzig, „Homöopathie und homöopathische Arzneimittel", O. Regen-

bogen (†), Berlin, „Tierheilmittel", O. Strauß, Berlin, „Röntgentechnik", A. Heffter (†), Berlin, „Vergiftungen" und E. Keeser, Berlin, „Erste Hilfe bei Vergiftungen".

Preußische Apothekerordnung auf Grund der zurzeit geltenden gesetzlichen Bestimmungen für Apotheker und Medizinalbeamte, zusammengestellt von Dr. Walther Laux. Sechste, völlig neubearbeitete Auflage, Berlin/Wien 1926, Verlag von Urban & Schwarzenberg, 84 Seiten, Preis M. 3,—.

Der Verfasser wünscht in seinem Buche nicht eine erschöpfend kommentierte Darstellung der gesamten, in obigem Titel gekennzeichneten Materie zu geben, sondern nur die wichtigen, grundlegenden Bestimmungen als ein Ganzes darzubieten, eine Absicht, die er in vortrefflicher Weise erreicht hat, wovon die Beliebtheit seines Buches Kunde gibt. Die Einteilung des kleinen Buches ist folgende: I. A. Einrichtung der Apotheken, B. Betrieb, C. Personal, D. Zweigapotheken, E. Homöopathische Dispensatorien und Apotheken, II. Kaiserliche Verordnung betreffend den Verkehr mit Arzneimitteln vom 22. Oktober 1901 (nebst Ergänzungen), III. Anhang, Das Deutsche Arzneibuch V.

Der fleißigen Arbeit geben wir gern den Wunsch einer weiten Verbreitung auf den Weg.

Das Mikroskop und seine Anwendung, Handbuch der praktischen Mikroskopie und Anleitung zu mikroskopischen Untersuchungen nach Dr. Hermann Hager, in Gemeinschaft mit Dr. O. Appel, Dr. G. Brandes, Dr. E. W. Wolff, neu herausgegeben von Dr. Friedrich Tobler, 13., umgearbeitete Auflage, mit 482 Abbildungen im Text, Berlin 1925, Verlag Springer, 373 Seiten, Preis geb. M. 16,50.

Das in pharmazeutischen Kreisen außerordentlich beliebte und bewährte Buch kann als ein schöner Beweis für das Goethesche Wort: „Ist der Leib in Staub zerfallen, lebt der große Name noch" angesehen werden, denn wozu der Altmeister Hermann Hager vor Dezennien in der ersten Auflage des Buches den Grund gelegt hat, ist in dreizehn Auflagen von sachverständiger Hand verjüngt und ausgebaut und so stets den Bedürfnissen der jeweiligen Gegenwart angepaßt worden. Das Buch ist ein Handbuch der praktischen Mikroskopie, vorzugsweise bestimmt für solche Benutzer, die mit dem Mikroskop umzugehen lernen wollen oder umgehen müssen: es ist gedacht für Studierende der Naturwissenschaften, für Lehrer, Apotheker und Mediziner, gebildete Landwirte und Gärtner, Nahrungsmitteluntersucher, Chemiker, Mineralogen, und zwar besonders für solche, die sich ohne Lehrer in der Handhabung des Mikroskops ausbilden oder vervollkommnen wollen. Die Bearbeitung des zoologischen Teiles übernahm wiederum G. Brandes, die Abschnitte über Pflanzenkrankheiten O. Appel, während die medizinischen Abschnitte von E. Wolff vollkommen neu hergestellt wurden. Der Inhalt bezieht sich zunächst auf alles, was mit dem Mikroskop als solchem zusammenhängt, worauf die pflanzlichen und tierischen Untersuchungen folgen.

Eine weitere Besprechung des ausgezeichneten Buches erübrigt sich; es wird auch ohne eine solche die weite Verbreitung seiner Vorgänger finden.

Zur Chemie der Ligninkörper. Von Dr. Karl Kürschner, Brünn. Mit 42 Abbildungen, teils im Text und auf 8 Tafeln. Stuttgart 1925, Verlag von Ferdinand Enke, 116 Seiten, Preis geh. 4,50 M.

Die Arbeit bildet einen Sonderabdruck aus der Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge, herausgegeben von Prof. Dr. W. Herz, Breslau. 28. Band.

Dem Verfasser gebührt das Verdienst, die ungeheure Ligninliteratur kritisch durchgearbeitet und in der vorliegenden Schrift mit richtiger Würdigung ihrer wirklich brauchbaren Ergebnisse niedergelegt zu haben.

Die große Fülle der Arbeit wird am besten durch die folgende Inhaltsangabe beleuchtet werden: Definitionen und Entstehung des Lignins, Art des Vorhandenseins, der Rolle und der Isolierung des Lignins, Löslichkeitsverhältnisse der verschiedenen Ligninpräparate, photochemische Wirkung des Lignins, Nichteinheitlichkeit der Lignine, die kennzeichnenden Atomgruppen der Ligninkörper, der aliphatische oder aromatische Bau des Lignins. Konstitutionsermittelungen, Sublimationsergebnisse und zusammenfassende Folgerungen.

Der Ligninforschung steht jedenfalls noch eine bedeutende praktische Zukunft bevor. Das vorliegende Buch wird dazu manche dankenswerte Wege weisen.

Year-Book of Pharmacy comprising official information respecting the **Pharmaceutical society of Great Britain scientific abstracts relating to pharmacy, materia medica, and chemistry,** covering the period October, 1924, **to October, 1925, with the transactions of the** British Pharmaceutical Conference at its sixty-second annual meeting held in Glasgow July 28 to 30, 1925. Honorary general editor, C. H. Hampshire, B. Sc., F. I. C., Ph. C., editor of the abstracts, J. O. Braithwaite, Ph. C., London 1925. The Pharmaceutical Press, 17, Bloomsbury Square, W. C. 1., 570 Seiten.

Das Jahrbuch enthält eine große Reihe von Referaten über fachwissenschaftliche Arbeiten aus den wichtigsten Zeitschriften aller Länder, darunter auch viele deutsche. Ein Sachregister und ein Autorenverzeichnis erleichtern die Benutzung des mit einem Bilde von Edmund Withe versehenen Buches.

Bulletin of the National Research Council, Vol. 9, Part 3, March 1925. Number 50, Bibliography of Bibliographies on Chemistry and Chemical Technology, 1900—1924, Compiled for Research Information Service by Clarence J. West, Associate Editor, International Critical Tables, National Research Council and D. D. Berolzheimer, Consulting Bibliographer. Woodmere, N. Y., Published by the National Research Council of the National Academy of Sciences, Washington, D. C., 1925. 308 Seiten.

Das obige Werk enthält ein umfangreiches Verzeichnis von Büchern und Abhandlungen aus Chemie und verwandten Gebieten aller Länder. Für die mit diesen Materien Beschäftigten wird das Buch ein außerordentlich praktisches Hilfsmittel bilden.

Chemie-Büchlein. Ein Jahrbuch der Chemie. Unter Mitwirkung von Becker, Heidenheim, O. Neuß, Berlin und Kutscher, Berlin. Herausgegeben von K. H. Bauer, Stuttgart 1926. Franckhsche Verlagsbuchhandlung. 78 Seiten. Preis 1,50 M.

Der vorliegende 5. Jahrgang des bekannten Chemiebüchleins umfaßt u. a. folgende Gegenstände: Natürliche und synthetische Riechstoffe. — Neue Elemente. — Die chemischen Vorgänge bei der Atmung. — Zur Verhütung von Kesselstein. — Über den heutigen Stand des Metallspritzverfahrens und seine Verwendung in der Praxis. — Die Chemie der Synthese des Kautschuks. — Spiritusfabrikation aus Roßkastanien. — Das Helium als Ballonfüllmittel. — Neue Legierungen. — Erdgas in Siebenbürgen. Der naturwissenschaftliche Laie wie der Vorgeschrittene werden in dem Büchlein Anregung finden.

Wissenschaftlicher Teil.

121. C. A. Rojahn und Hans Erich Kühling:

Beitrag zur Kenntnis der Rosenmundschen Aldehydsynthese im heterocyclischen System.

Über 1-Methyl-pyrazol- 3,4- und 5-Aldehyde.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Technischen Hochschule zu Braunschweig.)

Eingegangen am 5. Februar 1926.

Rojahn und seine Mitarbeiter zeigten in früheren Arbeiten[1], daß sich Aldehyde der in 1-Stellung phenylierten Pyrazole nach der Rosenmundschen Säurechloridreduktionsmethode in relativ guter Ausbeute darstellen lassen.

Da es uns nicht unwahrscheinlich erschien, daß sich die in 1-Stellung unsubstituierten Pyrazole, wegen ihrer sauren Imidgruppe, und die aliphatisch substituierten abweichend verhalten würden, haben wir Versuche nach dieser Richtung hin angestellt. Wir gingen hierbei von folgenden unsubstituierten und einigen daraus dargestellten 1-Methyl-pyrazol-carbonsäuren aus:

3,5-Dimethyl-pyrazol-4-carbonsäure, Fp. 290°[2]),
3-(5-)Phenyl-5-(3-)methyl-pyrazol-4-carbonsäure, Fp. 254°[3]),
3-(5-)Methyl-pyrazol-5-(3-)carbonsäure, Fp. 236°[4]),
4-Methyl-pyrazol-3-(5-)carbonsäure, Fp. 218—220°[5]).

Diese Säuren in ihre Chloride überzuführen gelang weder mittels Thionylchlorid noch Phosphorpentachlorid; entweder wurden die Säuren unverändert zurückerhalten (4-Carbonsäuren), oder es resultierten in quantitativer Ausbeute die Säureanhydride (3-(5-)Carbonsäuren). Nach Blockierung der NH-Gruppe durch Methyl ließen sich jedoch die entsprechenden Chloride leicht darstellen. Hand in Hand mit der Alkylierung geht ein Herabsinken des Schmelzpunktes der Säuren. Die Beobachtung, die der eine von uns in den erwähnten Arbeiten gemacht hatte, daß die glatte Darstellbarkeit von Pyrazolcarbonsäurechloriden oft abhängig ist von der Höhe des Schmelzpunktes der Säuren, scheint hier eine weitere Bestätigung zu finden.

Da es nicht gelang, Säurechloride der 1-unalkylierten Säuren zu bekommen, konnten natürlich auch keine Aldehyde erhalten werden.

Wir schritten deshalb zur Alkylierung. Diese wurde meistens mittels Dimethylsulfat, teilweise auch mit *p*-Toluolsulfosäuremethylester, oder Jodmethyl ausgeführt. Während hierbei die 3,5-Dimethylpyrazol-4-carbonsäure wegen der Gleichartigkeit der in Nachbarschaft zum N stehenden Substituenten naturgemäß nur eine methylierte

[1]) A. 434, 252; C. 1924, I, 331; A. 437, 297; 1924, II, 334.
[2]) A. 279, 239; C. 1894, III, 1951.
[3]) A. 279, 251; C. 1894, III, 1952.
[4]) A. 279, 217; C. 1894, III, 1948.
[5]) B. 33, 3593 (1900); C. 1901, I, 324.

Säure geben konnte, beobachteten wir bei der Alkylierung der übrigen die Entstehung von je zwei stellungsisomeren Säuren. Nach den von K. v. Auwers und W. Brosche[6]) entwickelten Anschauungen hätten aber nur die 1,3-Dimethyl-pyrazol-5-carbonsäuren als die einzig beständigen Formen entstehen dürfen. In einer früheren Arbeit[7]) hatte der eine von uns aber gezeigt, daß auch bei der Alkylierung des 3-Methyl-5-chlor-pyrazols die beiden Isomeren, und zwar hauptsächlich sogar das 1,5-Dimethylderivat, entstehen. Durch unsere hier angedeuteten, an anderer Stelle[8]) ausführlicher beschriebenen Versuche dürfte ein weiterer Beweis dafür erbracht sein, daß durch Substitution mit negativen Substituenten die Stabilitätsverhältnisse im Pyrazolkern wesentlich beeinflußt werden. Auf meine diesbezügliche schriftliche Mitteilung teilte mir Herr v. Auwers mit, daß auch er in letzter Zeit ähnliche Beobachtungen gemacht habe. Da der eine von uns gleichzeitig mit v. Auwers an anderer Stelle[8]) über diese Isomerieverhältnisse, soweit sie unser gleiches Arbeitsfeld betreffen, berichten wird, können wir uns hier ein weiteres Eingehen darauf schenken. Auch bezüglich der Darstellung der 1-Alkylsäuren und der Konstitutionsbeweise sei auf jene Arbeit verwiesen.

Die alkylierten Säuren lieferten in ganz glatter Weise die entsprechenden Chloride, die nun nach Rosenmund in der früher[9]) beschriebenen Apparatur und in derselben Weise unter Zusatz von 5%igem Pd—$BaSO_4$-Katalysator der Reduktion unterworfen wurden. Hierbei konnten verschiedene Beobachtungen gemacht werden, die sich teils mit solchen, die von Rojahn und Fahr[10]) und von Rojahn und Seitz[11]) bei den 1-Phenylderivaten gemacht wurden, deckten, teils aber Abweichungen ergaben.

Zunächst war es bei den untersuchten Säurechloriden notwendig, diese von anhaftendem Thionylchlorid sehr sorgfältig durch Destillation zu befreien, um eine Katalysatorvergiftung und Verharzung zu verhindern. Bei der Reduktion konnte zwischen den 3- und 5-Carbonsäuren einerseits und den 4-Säuren andererseits ein wesentlicher Unterschied festgestellt werden. Über die 3- und 5-Carbonsäurechloride gelang es die Aldehyde in verhältnismäßig guter Ausbeute darzustellen, während unter den gleichen Bedingungen das 1-3-5-Trimethyl-pyrazol-4-carbonsäurechlorid nur Spuren Aldehyd, dagegen in der Hauptsache das Anhydrid der 4-Carbonsäure lieferte. Ähnliche Beobachtungen betreffs der Empfindlichkeit der Säurechloride machten bereits Rojahn und Fahr[12]) bei der Darstellung des 1-Phenyl-5-chlor-pyrazol-4-aldehyds und des 1,3-Diphenyl-5-methyl-pyrazol-4-aldehyds und Rojahn und Schulten[13]) bei der Reduk-

[6]) B. **55**, 3880 (1922); C. 1923, I, 436.
[7]) B. **55**, 2960 (1922); C. 1923, I, 439.
[8]) B. **59**, 607 (1926).
[9]) A. **434**, 252; C. 1924, I, 331; A. **437**, 297; C. 1924, II, 334; A. **445**, 296; C. 1926, I, 933.
[10]) A. **434**, 252; C. 1924, I, 331.
[11]) A. **437**, 297; C. 1924, II, 334.
[12]) loc. cit.
[13]) Archiv d. Pharm. und Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. im Druck.

tion des Thiophen- und Phenylcinchoninsäurechlorids, während Rojahn und Seitz[14]) bei den 1-Phenyl-pyrazol-3- und 5-carbonsäurechloriden ein durchaus normales Verhalten und somit eine weit geringere Empfindlichkeit gegen das, diese Nebenreaktion hervorrufende Wasser konstatierten. Bezüglich der Erklärung dieser Anhydridbildung sei auf die zitierte Arbeit von Schulten verwiesen.

In Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen[15]) bekamen wir bei der Reduktion, vor allem des 1,4-Dimethyl-pyrazol-3-carbonsäurechlorids als Nebenprodukt ein Pyrazol, das um eine Methylgruppe ärmer war, als das nach Rosenmund als Endprodukt der Reduktion zu erwartende.

Die dargestellten Aldehyde geben die bekannten Aldehydreaktionen, jedoch keine Bisulfitverbindungen. Sie wurden wie üblich identifiziert.

Da die vorliegenden Untersuchungen zum Teil mit Mitteln der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft ausgeführt wurden, sei hierfür auch an dieser Stelle bestens gedankt.

Beschreibung der Versuche.

3,5-Dimethyl-pyrazol-4-carbonsäure-äthylester.

Der Ester wurde zunächst nach Rosengarten[16]) aus Diacetessigester und Hydrazinhydrat dargestellt, wobei er in Übereinstimmung mit der Literaturangabe nur in einer Ausbeute von etwa 25% der Theorie erhalten wurde. Als in schwach essigsaurer Lösung unter Eiskühlung kondensiert wurde, erhielten wir jedoch eine Ausbeute von 86% der Theorie und als Nebenprodukt nur geringe Mengen 3-Methyl-pyrazolon.

1,3,5-Trimethyl-pyrazol-4-carbonsäure-äthylester.

I. Mittels Jodmethyl:

2 g 3,5-Dimethyl-pyrazol-4-carbonsäure-äthylester wurden mit einer Lösung von 0.3 g Natrium in 25 ccm absolutem Alkohol übergossen und nach Zusatz eines Gemisches von 1.45 g Jodmethyl und 10 ccm absoluten Alkohol zwei Stunden auf dem Wasserbade am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde dem Rückstand der Ester mit Äther entzogen. Beim Verdampfen der durch Schütteln mit einem Tropfen Hg von freiem Jod befreiten ätherischen Lösung hinterblieb ein gelblich gefärbtes Öl, das im Exsiccator erstarrte. Aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, farblose Nadeln vom Fp. 37°. Leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, schwerer in Benzol, sehr schwer in Petroläther.

0.1292 g Sbst.: 17.2 ccm N (24°, 759 mm).

$C_9H_{14}O_2N_2$ (182.13). Ber.: N 15.38.
Gef.: N 15.28.

---

[14]) loc. cit.

[15]) A. **437**, 297; C. 1924, II, 334; A. **445**, 296; C. 1926, I, 933.

[16]) A. **279**, 239; C. 1894, III, 1951.

II. Mittels Dimethylsulfat:

50 g 3,5-Dimethyl-pyrazol-4-carbonsäureester wurden in 350 g 20%iger Natronlauge gelöst und unter Abkühlen mit 100 ccm Dimethylsulfat geschüttelt. Das zunächst ausgeschiedene Öl erstarrte bald zu einer farblosen Kristallmasse vom Fp. 37°. Beim Neutralisieren der Mutterlauge schied sich noch eine weitere Menge des Esters aus. Ausbeute 48 g. Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

III. Durch Kondensation von Diacetessigsäureäthylester mit Methylhydrazin.

45 g Diacetessigester wurden mit 36.0 g in etwa 150 ccm Wasser gelöstem Methylhydrazinsulfat gemischt und unter starker Kühlung allmählich mit 100 g 20%iger Natronlauge versetzt. Nach mehrstündigem Stehen wurden die ausgeschiedene Kristallmasse abgesaugt und mit Äther ausgezogen. Beim Verdampfen desselben schied sich der Ester vom Fp. 37° aus.

0.1022 g Sbst.: 13.6 ccm N (24°, 758 mm).
$C_9H_{14}O_2N_2$ (182.13). Ber.: N 15.38.
Gef.: N 15.25.

1,3,5-Trimethyl-pyrazol-4-carbonsäure.

Der im vorhergehenden beschriebene Ester liefert beim Verseifen mit alkoholischer Kalilauge die zugehörige Säure, die aus heißem Wasser in langen feinen Nadeln vom Fp. 217° kristallisierte.

Die Säure ist außerdem löslich in Benzol, Alkohol, schwer löslich in Äther.

0.0917 g Sbst.: 14,5 ccm N (24°, 766 mm).
$C_7H_{10}O_2N_2$ (154.1). Ber.: N 18.18.
Gef.: N 18.32.

Pikrat des 1,3,5-Trimethyl-pyrazols.

Beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt spaltet die Säure CO_2 ab und liefert ein typisch riechendes Pyrazol, das mit ätherischer Pikrinsäurelösung ein aus heißem Wasser in Nadeln vom Fp. 144 bis 145° kristallisierendes Pikrat gibt.

0.1028 g Sbst.: 18.6 ccm N (23°, 747 mm).
$C_{12}H_{13}O_7N_5$ (339.14). Ber.: N 20.66.
Gef.: N 20.51.

1,3,5-Trimethyl-pyrazol-4-carbonsäurechlorid.

Aus der Säure durch 5stündiges Erhitzen mit der fünffachen Menge Thionylchlorid. (Ölbad 110°.) Das überschüssige Thionylchlorid wird abdestilliert und der Rückstand durch Vakuumdestillation gereinigt. Kp.$_{12}$ 140—150°. Farblose Kristalle, aus heißem Petroläther Nadeln vom Fp. 67—68°. Ausbeute fast quantitativ. Es ist leicht — selbst beim Aufbewahren im Exsiccator — zersetzlich und hat einen stechenden Geruch. Da es leicht in Äther löslich ist, kann es von

der nach einiger Zeit durch Zersetzung entstehenden schwer löslichen Säure unschwer getrennt werden.

0.1398 g Sbst.: 19,6 ccm N (19°, 764 mm). — 0.1181 g Sbst.: 0.0986 g AgCl.

$C_7H_9ON_2Cl$ (172.5). Ber.: N 16.29, Cl 20.55.
Gef.: N 16.5, Cl 20.66.

Amid.

Kann nicht in der üblichen Weise mit wässerigem oder alkoh. Ammoniak erhalten werden, wohl aber durch Einleiten von trocknem Ammoniakgas in eine ätherische Lösung des Säurechlorids.

Aus Chloroform feinkristallines Pulver. Fp. 200°.

0.056 g Sbst.: 13.5 ccm N (25°, 756 mm).

$C_7H_{11}ON_3$ (153.14). Ber.: N 27.45.
Gef.: N 27.56.

Anilid.

Aus Alkohol kristallisiert. Fp. 159°.

0.0579 g Sbst.: 9.5 ccm N (27°, 763 mm).

$C_{13}H_{15}ON_3$ (229.14). Ber.: N 18.34.
Gef.: N 18.74.

Versuch der Darstellung des 4-Aldehyds: 1,3,5-Trimethyl-pyrazol-4-carbonsäure-anhydrid.

5 g aus Äther umgelöstes 1,3,5-Trimethyl-pyrazol-4-carbonsäurechlorid wurden in 20 ccm reinem Xylol gelöst und nach Zusatz von 0.5 g 5%igem $BaSO_4$—Pd-Katalysator unter Beobachtung der früher geschilderten Vorsichtsmaßregeln reduziert. (Ölbad 125—130°). Die HCl-Abspaltung ging schneller vonstatten als bei den 3- bzw. 5-Carbonsäuren. Nach 11 Stunden wurde der Versuch, obgleich noch nicht die theoretische Menge HCl übergetrieben war, abgebrochen. Im oberen Teil des Reduktionsrohres hatten sich Kristalle abgesetzt, die, wie später gezeigt wird, das salzsaure Salz des 1,3,4,5-Tetramethylpyrazols darstellten. Die vom Katalysator abfiltrierte Xylollösung schied beim Abkühlen farblose Kristalle aus, die sich nach dem teilweisen Abdestillieren des Xylols (im Vakuum) noch wesentlich vermehrten. Sie zeigten nach dem Abpressen auf Ton einen sehr unscharfen Fp. von 135—145°, waren halogenfrei und gaben eine schwache Silberspiegelreaktion. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther hatte der Körper den Fp. 143° und gab keine Aldehydreaktion mehr:

0.0625 g Sbst.: 10.8 ccm N (24°, 754 mm). — 0.2753 g Sbst. verbrauchten zur Verseifung 18.745 ccm $n/_{10}$ KOH. — 0.0520 g in Campher: $\Delta = 11°$.

$C_{14}H_{18}O_3N_4$ (290.0). Ber.: N 19.32, $n/_{10}$ KOH 18.99 ccm.
Gef.: N 19.7, $n/_{10}$ KOH 18.745
Mol.-Gew. 293.0.

Aus der Verseifungsflüssigkeit konnte durch Ansäuern fast die berechnete Menge der alkylierten Säure vom Fp. 217° erhalten werden. Auch bei sechsmaliger Wiederholung der Reduktion unter Variation der Bedingungen wurde stets in der Hauptsache das Anhydrid vom Fp. 143° erhalten, Aldehyd aber nur in Spuren.

Semicarbazon des 1,3,5-Trimethyl-pyrazol-4-aldehyds.

Einige Kubikzentimeter der abfiltrierten Xylollösung vom vorigen Versuch wurden mit alkoholischer Semicarbazidchlorhydratlösung unter Zusatz der berechneten Menge Kaliumacetat 1/2 Stunde auf dem Wasserbade am Steigrohr erhitzt. Nach dem Abdunsten des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Wasser und verdünnter Ammoniumcarbonatlösung gewaschen und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Fp. 213—214°. Mischschmelzpunkt mit der bei 217° schmelzenden Säure zeigte erhebliche Depression.

0.0774 g Sbst.: 23.8 ccm N (22°, 750 mm).
$C_8H_{13}ON_5$ (195.14). Ber.: N 35.89.
Gef.: N 35.11.

Pikrat des 1,3,4,5-Tetramethyl-pyrazols.

Die bei der Reduktion, wie bereits erwähnt, an die Wandung des Rohres abgeschiedenen Kristalle waren leicht löslich in Wasser. Diese Lösung schied auf Zusatz von Alkali ein typisch pyrazolartig riechendes Öl ab und gab mit $AgNO_3$ Chlorsilberniederschlag. Die durch Alkali ausgeschiedenen Öltröpfchen wurden mit Äther aufgenommen und mit einer ebenfalls ätherischen Pikrinsäurelösung versetzt. Das bald entstehende Pikrat hatte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser den Fp. 176—178°.

0.0839 g Sbst.: 14.6 ccm N (26°, 763 mm).
$C_{13}H_{15}O_7N_5$ (353.1). Ber.: N 19.85.
Gef.: N 20.0.

3-(5-)Methyl-pyrazol-5-(3-)carbonsäure-anhydrid.

Bei dem Versuche, aus obiger Säure[17]) vom Fp. 236° durch 10stündiges Kochen mit Thionylchlorid das Säurechlorid darzustellen, trat keine Lösung ein und nach dem Abdestillieren des Thionylchlorids hinterblieb eine gelblich gefärbte halogenfreie Substanz. Aus viel heißem Chloroform umkristallisiert bildete sie kleine etwas gelbliche, glänzende Kristalle vom Fp. etwa 346°. Unlöslich in Sodalösung. Aus der durch Kochen mit Natronlauge erhaltenen Lösung schied sich beim Ansäuern die Säure vom Fp. 236° wieder aus. Die N-Bestimmung und die quantitative Verseifung weist auf das Säureanhydrid. Es ist schwer in Benzol, Alkohol und Xylol, leichter in siedendem Eisessig und Chloroform löslich.

0.0645 g Sbst.: 13.85 ccm N (24°, 756 mm). — 0.2151 g Sbst. verbrauchten zur Verseifung 18.75 ccm $n/_{10}$ KOH.
$C_{10}H_{10}O_3N_4$ (234.1). Ber.: N 23.95, $n/_{10}$ KOH 18.4.
Gef.: N 24.55, $n/_{10}$ KOH 18.75.

3-(5-)Methyl-4-brom-pyrazol-5-(3-)carbonsäure.

Aus der in Eisessig gelösten 3-(5-)Methyl-pyrazol-5-(3-)carbonsäure mit Brom in Eisessig. Aus verdünnter Essigsäure feinkristallines Pulver vom Fp. 253°.

---

[17]) A. 279, 217.

0.1453 g Sbst.: 17.4 ccm N (24°, 759 mm). — 0.1200 g Sbst.: 0.1074 AgBr.
$C_5H_5N_2O_2Br$ (205.0). Ber.: N 13.67, Br 38.99.
Gef.: N 13.69, Br 38.91.

1,5-Dimethyl-pyrazol-3-carbonsäurechlorid.

Aus der an anderer Stelle[18]) beschriebenen Säure vom Fp. 175 bis 176° mittels Thionylchlorid. Reinigung durch Vakuumdestillation. $Kp._{13}$ 120—125°. Das Chlorid erstarrt bald und läßt sich aus Benzol-petroläther umkristallisieren. Farblose Nadeln vom Fp. 60°. Beim Liegen an der Luft tritt bald Zersetzung ein.

0.0954 g Sbst.: 14.8 ccm N (21°, 762 mm). — 0.1443 g Sbst.: 0.1328 g AgCl.
$C_6H_7ON_2Cl$ (158.5). Ber.: N 17.67, Cl 22.37.
Gef.: N 18.06, Cl 22.77.

Amid.

Aus dem Säurechlorid mittels alkoholischem Ammoniak. Aus verdünntem Alkohol Fp. 177—178°. Der Mischschmelzpunkt mit dem bei 165° schmelzenden Amid der isomeren Säure zeigte eine Depression von etwa 30°.

0.0780 g Sbst.: 20.6 ccm N (22°, 754 mm).
$C_6H_9ON_3$ (139.1). Ber.: N 30.21.
Gef.: N 30.32.

1,5-Dimethyl-pyrazol-3-aldehyd.

In zwei hintereinandergeschalteten Röhren wurden je 5 g des 1,5-Dimethyl-pyrazol-3-carbonsäurechlorids in je 20 ccm Xylol gelöst, nach Zusatz von je 1 g Katalysator, der Reduktion unterworfen. Die ersten Versuche, bei denen kein durch Destillation gereinigtes Chlorid verwendet wurde, mißlangen. Der Katalysator wurde vergiftet und die Substanz stark verharzt. Aldehyd konnte nicht isoliert werden. Erst als sorgfältig gereinigtes Chlorid genommen wurde, konnte innerhalb 17 Stunden, während welcher noch 0.5 g Katalysator zugegeben wurden, die Reduktion zu Ende geführt werden. Nach dem Abdestillieren des Xylols hinterblieb ein dunkelbraun gefärbtes Öl, das der Vakuumdestillation unterworfen wurde. Bei 13 mm Druck ging zwischen 115 und 120° die Hauptmenge als schwach gefärbtes aromatisch riechendes Öl über, das im Exsiccator kristallinisch erstarrte. Nach dem Abpressen auf Ton wurde aus heißem Petroläther umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Fp. 56°. Der Körper gab die bekannten Aldehydreaktionen, mit Bisulfitlösung jedoch keine Verbindung. Ausbeute aus 10 g Säurechlorid ca. 6 g reiner Aldehyd.

0.0710 g Sbst.: 13.6 ccm N (17°, 762 mm).
$C_6H_8ON_2$ (124.1). Ber.: N 22.59.
Gef.: N 22.61.

Semicarbazon.

Aus verdünntem Methylalkohol Fp. 201°.

0.0627 g Sbst.: 21 ccm N (21°, 756 mm).
$C_7H_{11}ON_5$ (181.15). Ber.: N 38.76.
Gef.: N 38.68.

---

[18]) B. 59, 637 (1926).

Oxim.

Aus Methylalkohol Nadeln vom Fp. 177—178°.

0.0992 g Sbst.: 26.4 ccm N (21°, 757 mm).
$C_6H_9ON_3$ (139.1). Ber.: N 30.21.
Gef.: N 30.78.

Aminoguanidonnitrat.

0.6 g Aldehyd, in wenig Methylalkohol gelöst, wurden mit einer schwach salpetersauer gemachten wässerigen Lösung von 1 g Aminoguanidinnitrat geschüttelt. Nach dem Umkristallisieren der Ausscheidung aus Wasser, Nadeln vom Fp. 200°.

0.0557 g Sbst.: 19.6 ccm (21°, 757 mm).
$C_7H_{13}O_3N_7$ (243.16). Ber.: N 40.33.
Gef.: N 40.7.

1,3-Dimethyl-pyrazol-5-carbonsäure-chlorid.

Aus der an anderer Stelle [19]) beschriebenen Säure vom Fp. 207° mittels Tionylchlorid. Im Vakuum destilliert. Kp_{12}: 75—80°. Ölig. erstarrt unter 20°. An der Luft tritt Zersetzung ein. Trennung von der sich bald bildenden Säure durch kaltes Xylol, in dem diese fast unlöslich ist.

0.1252 g Sbst.: 0.1149 g AgCl.
$C_6H_7ON_2Cl$ (158.5). Ber.: Cl 22.37.
Gef.: Cl 22.7.

Amid.

Aus dem Chlorid mittels alkoholischen Ammoniaks. Aus verdünntem Alkohol Fp. 165°.

0.0969 g Sbst.: 25.3 ccm N (24°, 768 mm).
$C_6H_9ON_3$ (139.1). Ber.: N 30.21.
Gef.: N 30.3.

1,3-Dimethyl-pyrazol-5-aldehyd.

Durch Reduktion des entsprechenden Säurechlorids, wie schon beschrieben. Ölbadtemperatur 120—125°, Katalysatormenge 1 g, nach 8 Std. nochmals 0.5 g. Dauer 20 Std. Nach 3 Std. begannen sich im oberen, kälteren Teil des Rohres Kristallnadeln abzusetzen. Die abgetrennte Xylollösung wurde unter vermindertem Druck destilliert. Bei 12 mm ging zwischen 80 und 83° eine fast farblose Fraktion und zwischen 185—190° ein zähes gelbes Öl über. Der erste Teil gab deutliche Aldehydreaktionen. Durch Oxydation an der Luft trat bald Ausscheidung der 5-Carbonsäure vom Fp. 207° ein. Ausbeute 4.5 g Aldehyd aus 10 g Säurechlorid. Die zweite Fraktion gab keine Aldehydreaktion. In ihr konnte über das Pikrat das 1,3,5-Trimethylpyrazol nachgewiesen werden. Die in den Reduktionsrohren abgeschiedenen Kristalle bestanden aus dem Chlorhydrat dieses Pyrazols. Das Pikrat schmolz bei 133° in Übereinstimmung mit den Angaben Knorrs [20]).

[19]) wie 18.
[20]) A. 279, 232.

Pikrat.

0.0632 g Sbst.: 11.7 ccm N (23°, 747 mm).
$C_{12}H_{13}O_7N_5$ (339.14). Ber.: N 20.66.
Gef.: N 20.98.

Aldehyd.

0.1056 g Sbst.: 20.9 ccm N (20°, 745 mm).
$C_6H_8ON_2$ (124.1). Ber.: N 22.59.
Gef.: N 22.6.

Semicarbazon.

Wie üblich dargestellt. Aus verdünntem Methylalkohol. Fp. 206°.

0.0512 g Sbst.: 17.4 ccm N (23°, 753 mm).
$C_7H_{11}ON_5$ (181.15). Ber.: N 38.67.
Gef.: N 38.83.

Aminoguanidonnitrat.

Darstellung wie schon beschrieben. Aus verdünntem HNO_3-haltigen Methylalkohol. Fp. 159°.

0.0524 g Sbst.: 18.6 ccm N (21°, 751 mm).
$C_7H_{13}O_3N_7$ (243.16). Ber.: N 40.33.
Gef.: N 40.71.

Oxim.

Aus verdünntem Methylalkohol Nadeln vom Fp. 148°.

0.0548 g Sbst.: 14.6 ccm N (21°, 751 mm).
$C_6H_9ON_3$ (139.1). Ber.: N 30.21.
Gef.: N 30.57.

4-Methyl-pyrazol-3(5-)carbonsäure-anhydrid.

In der Absicht, das Säurechlorid darzustellen, wurden, nachdem Erhitzen am Rückfluß zu keinem Erfolge geführt hatte, 4 g Säure mit 25 ccm Thionylchlorid im Rohr 4 Std. lang in der Wasserbadkanone erhitzt. Das Reaktionsprodukt bestand aus farblosen, glänzenden halogenfreien Kristallen, die einen Fp. von über 320° hatten und sich beim Aufbewahren im Exsiccator rosa färbten. Ausbeute quantitativ. Durch Kochen mit verdünnter Natronlauge trat Aufspaltung ein, durch Ansäuern konnte die Ausgangssäure vom Fp. 218—220° wieder erhalten werden.

0.0880 g Sbst.: 19.4 ccm N (33°, 756 mm). — 0.2405 g Sbst. verbrauchten zur Verseifung 20.74 ccm $n/_{10}$ KOH.
$C_{10}H_{10}O_3N_4$ (234.1). Ber.: N 23.93, 20.55 ccm $n/_{10}$ KOH.
Gef.: N 24.2, 20.74 ccm $n/_{10}$ KOH.

1,4-Dimethyl-pyrazol-3-carbonsäurechlorid.

Aus der an anderer Stelle[21]) beschriebenen Säure vom Fp. 171° mittels Thionylchlorids im Ölbad (110°). Reinigung durch Destillation im Vakuum. Kp_{20} 90—95°, farblose Kristalle vom Fp. 40°. Ausbeute quantitativ.

[21]) B. im Druck.

0.2113 g Sbst.: 0.1911 g AgCl.

$C_6H_7ON_2Cl$ (158.53). Ber.: Cl 22.37.
Gef.: Cl 22.36.

Amid.

Durch Einleiten von NH_3 in die ätherische Lösung des Chlorids. Aus verdünntem Alkohol Fp. 164°.

0.0397 g Sbst.: 10.6 ccm N (24°, 759 mm).

$C_6H_9ON_3$ (139.1). Ber.: N 30.21.
Gef.: N 30.64.

Anilid.

Aus verdünntem Alkohol Fp. 127°.

0.0329 g Sbst.: 5.8 ccm N (26°, 759 mm).

$C_{12}H_{13}ON_3$ (215.1). Ber.: N 19.54.
Gef.: N 20.1.

1,4-Dimethylpyrazol-3-aldehyd.

Aus dem 1,4-Dimethyl-pyrazol-3-carbonsäurechlorid (Fp. 40°) wie üblich. Mehrmalige Katalysatorzugabe notwendig. Dauer 18 Std., Temperatur bis 135°. Im oberen Teil des Reduktionsrohres Abscheidung von 1,4-Dimethyl-pyrazol-chlorhydrat. (Untersuchung weiter unten.) Aus der abfiltrierten eingeengten Xylollösung schieden sich Kristalle vom Fp. 126—127° aus, die Fehlingsche Lösung und ammoniakalische Silbernitratlösung reduzierten und durch Derivate als der gesuchte Aldehyd identifiziert wurden.

Der Aldehyd ist schwer löslich in Äther und Petroläther, leicht in Alkohol, Benzol und ziemlich leicht in Xylol. Umkristallisiert aus Benzol-Petroläther. Ausbeute aus 6 g Chlorid 3.2 g = 68% der Theorie.

0.0686 g Sbst.: 14.0 ccm N (30°, 768 mm).

$C_6H_8ON_2$ (124.1). Ber.: N 22.57.
Gef.: N 23.65.

Semicarbazon.

Aus verdünntem Methylalkohol Nadeln vom Fp. 216°.

0.0638 g Sbst.: 22.0 ccm N (30°, 761 mm).

$C_7H_{11}ON_5$ (181.1). Ber.: N 38.67.
Gef.: N 38.88.

Aminoguanidonnitrat.

Wie schon beschrieben. Aus salpetersäurehaltigem Wasser Nadeln vom Fp. 158° (unter Aufschäumen).

0.0774 g Sbst.: 27.6 ccm N (30°, 758 mm).

$C_7H_{13}O_3N_7$ (243.16). Ber.: N 40.33.
Gef.: N 40.0.

Pikrat des 1,4-Dimethyl-pyrazols.

Durch Natriumcarbonatlösung entstand aus dem bei der Darstellung des 1,4-Dimethyl-pyrazol-3-aldehyds im Rohre abgeschiedenen salzsauren Salz ein öliger typisch pyrazolartig riechender Körper, dessen ätherische Lösung mit ätherischer Pikrinsäurelösung ein Pikrat vom Fp. 165° (aus Wasser) gab. Dieses stimmte mit dem jenes Pyrazols überein, das durch trockene Destillation der beiden isomeren 1,4-Dimethyl-pyrazol-3- und 5-Carbonsäuren erhalten wurde[22]).

0.0521 g Sbst.: 10.0 ccm N (24°, 759 mm).

$C_{11}H_{11}O_7N_5$ (325.1). Ber.: N 21.54.
Gef.: N 22.0.

Jodmethylat des 1,4-Dimethyl-pyrazols.

Einige Kubikzentimeter der ätherischen Lösung des im vorhergehenden beschriebenen Pyrazols wurden mit 1 ccm Jodmethyl und 1 ccm Benzol 6 Std. im Rohre in der Wasserbadkanone erhitzt. Derbe Kristalle, leicht löslich in Wasser und Alkohol, schwer in Benzol, fast unlöslich in Äther. Aus einem Alkohol-Benzolgemisch Nadeln vom Fp. 187°.

0.0597 g Sbst.: 0.0592 g AgJ.

$C_6H_{11}N_2J$ (238). Ber.: J 53.33.
Gef.: J 53.6.

1,4-Dimethyl-pyrazol-5-carbonsäure-chlorid.

Aus der andernorts[23]) beschriebenen Säure vom Fp. 171° mittels Thionylchlorids. Aus Benzol-Petroläther Nadeln Fp. 73—74°.

0.2447 g Sbst.: 0.2252 g AgCl.

$C_6H_7ON_2Cl$ (158.53). Ber.: Cl 22.4.
Gef.: Cl 22.77.

Amid.

Aus Wasser fächerförmig angeordnete Prismen vom Fp. 158 bis 160°. Mischschmelzpunkt mit dem bei 164° schmelzenden Amid der isomeren Säure zeigte 25—30° Depression.

0.0314 g Sbst.: 8.4 ccm N (24°, 755 mm).

$C_6H_9ON_3$ (139.1). Ber.: N 30.21.
Gef.: N 30.5.

Anilid.

Aus Alkohol feine Nadeln vom Fp. 94°.

0.0301 g Sbst.: 5.3 ccm N (24°, 753 mm).

$C_{12}H_{13}ON_3$ (215.1). Ber.: N 19.54.
Gef.: N 20.0.

---

[22]) wie 18.
[23]) wie 18.

122. C. A. Rojahn und Joseph Schulten: Beitrag zur Kenntnis der Rosenmundschen Aldehyd-Synthese bei stickstoff- und schwefelhaltigen Substanzen.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Technischen Hochschule zu Braunschweig.)

Eingegangen am 5. Februar 1926.

Frühere Arbeiten von Rojahn und seinen Mitarbeitern[1]) beschäftigten sich mit der Synthese heterocyclischer Aldehyde, und zwar der Pyrazol- und Triazolreihe. Es wurde gefunden, daß bei diesen Systemen mit Hilfe der Rosenmundschen Aldehydsynthese in guter Ausbeute die Aldehyde zu erhalten waren, und daß es nicht notwendig, ja nicht einmal zweckmäßig war, den Katalysator nach Angabe Rosenmunds durch Zusatz geschwefelten Chinolins (Regulator S) partiell zu vergiften. Das heterocyclische System übernimmt hier sozusagen selbst diese Rolle. Nach Rosenmund entstehen als Nebenprodukte der Reduktion die Alkohole $R.CH_2OH$, Ester $R.CO.O.CH_2.R$ und als Nebenprodukt die Kohlenwasserstoffe $R.CH_3$. Rojahn und seine Schüler fanden in den erwähnten Arbeiten als weiteres Nebenprodukt die um ein Kohlenstoffatom ärmeren Kohlenwasserstoffe R.H und zeigten, daß das C-Atom in der Hauptsache als CO den Molekülverband verlassen hatte.

Um nun die Frage zu klären, ob und in welchem Maße jene Aldehydsynthese auch bei anderen stickstoff- und bei schwefelhaltigen Substanzen anwendbar sei, haben wir Säurechloride der Thiophen-, Pyridin- und Chinolinreihe in den Kreis unserer Untersuchungen gezogen.

Infolge der bekannten Tatsache, die ja auch von Rosenmund durch den Zusatz seines „Regulators S" ausgenutzt wird, daß nämlich schwefel- und stickstoffhaltige Verbindungen Katalysatorgifte sind, war von vornherein, vor allem beim Thiophen, kaum zu erwarten, daß Aldehyde in glatter Weise erhalten werden könnten. Unsere Versuche konnten diese Annahme bestätigen.

Bei der Reduktion der Thiophensäurechloride trat sehr bald eine durch die Katalysatorvergiftung hervorgerufene Verlangsamung und schließlich völliger Stillstand der Reduktion ein. Durch Zusatz von frischem Katalysator konnte diese zwar weiter getrieben werden, gleichzeitig aber machte sich starke Verharzung bemerkbar. Aldehyde konnten nur in geringer Menge gefaßt werden.

Ebensowenig führten Versuche mit den Picolin- und Isonicotinsäurechloriden zu Erfolgen. Erschwerend kam hier außerdem noch in Betracht, daß die betreffenden Säurechloride nicht frei von salzsaurem Salz zu erhalten waren, daß sie sich leicht zersetzten und nicht oder nur spärlich in Xylol löslich waren. Infolgedessen konnten nur ihre Suspensionen in Xylol reduziert werden. Auch hier kamen

[1]) A. **434**, 252 (1923); C. 1924, **I**, 331; A. **437**, 297 (1924); C. 1924, **I**, 334; A. **445**, 296 (1925); C. 1926, **I**, 933.

die Reduktionen bald zum Stillstand, sei es infolge Katalysator-vergiftung durch Spuren nicht vollständig zu entfernenden Thionyl-chlorids, oder sei es durch die vergiftende Wirkung der Säurechloride. Selbst durch erneute Katalysatorzugabe ließen sich die Versuche nicht zu Ende führen. In den stark verharzten Reduktionsprodukten waren neben den Endprodukten der Reduktion, den Pyridin- und Chinolinbasen, nur Spuren Aldehyd nachweisbar.

Wir wandten uns nun der α-Phenylcinchoninsäure zu, die seit einigen Jahren als hervorragendes Antirheumaticum im Gebrauch ist. Abgesehen von der leichten Zugänglichkeit interessierte uns gerade diese Säure deshalb, weil immerhin die Möglichkeit bestanden hätte, über die reaktionsfähigen Aldehyde zu Körpern zu gelangen, deren pharmakologische Untersuchung sich hätte lohnen können.

Über das α-Phenylcinchoninsäurechlorid finden sich in der Literatur zwei sich widersprechende Angaben. In einer Patentschrift[2]) wird es als ein bei 230° schmelzender Körper beschrieben, der gegen kaltes Wasser ziemlich beständig sein und mit wässerigem Ammoniak quantitativ das Amid (Fp. 195°) bilden soll. Rosenmund, der in letzter Zeit auch über das Chlorid berichtete[3]), gibt den Schmelzpunkt, ohne auf die Unstimmigkeit hinzuweisen zu 81—82° an. Auch sein Säurechlorid soll quantitativ das Amid vom Fp. 195° bilden.

Bei der Nachprüfung der Patentvorschrift ergab sich, daß man auf die dort angegebene Weise das unreine salzsaure Salz des Säure-chlorids bekommt, das beim Behandeln mit Ammoniak natürlich das Säureamid bildet. Behandelt man aber das rohe Chlorid laut Vor-schrift mit Wasser, auch Eiswasser, so erhält man einen sehr unscharf zwischen 190 und 220° schmelzenden Körper. Dieser löst sich sofort in kalter Natriumcarbonatlösung und ist jedenfalls nichts anderes als unreine Phenylcinchoninsäure. Aus dem mit Wasser ausgewasche-nen Säurechlorid konnten nur geringe Mengen Amid erhalten werden. Eine Reinigung des salzsauren Salzes durch Umkristallisation gelingt nicht, da es in den hierzu verwendbaren Lösungsmitteln unlöslich ist.

Arbeitet man nach der Rosenmundschen Vorschrift und erhitzt das zunächst natürlich auch entstehende salzsaure Salz im Vakuum auf über 100°, so spaltet sich Salzsäure ab und schließlich schmilzt das Chlorid zu einer bei 73—74° erstarrenden gelben Flüssig-keit zusammen. Dieses so dargestellte Säurechlorid hat den Schmelz-punkt 80—83°. Ein Umkristallisieren ist ohne sehr große Verluste nicht durchzuführen, ist es doch so zersetzlich, daß es sich beim Auf-bewahren im Exsiccator schon nach einigen Stunden zersetzt und nach 1—2 Tagen schon einen Schmelzpunkt von ca. 200° zeigt.

Bei der Reduktion dieses Säurechlorids mußte wegen der Schwer-löslichkeit ebenfalls in Suspension gearbeitet werden. Auch hier trat sehr bald eine Verlangsamung ein und trotz mehrmaliger Katalysator-zugabe gelang es nicht, im Verlaufe von drei Tagen die berechnete Salzsäuremenge abzuspalten. Im Reaktionsgemisch war außer freier Cinchoninsäure noch unverändertes Säurechlorid nachweisbar. Außer-

[2]) D.R.P. 252 643.
[3]) B. 54, 2893 (1921); C. 1922, I, 352.

dem stellten wir neben sehr geringen Mengen Aldehyd noch Chinolinbasen und stets eine größere Menge (30—40%) α-Phenylcinchoninsäureanhydrid fest. Diese Beobachtung deckt sich mit gleichartigen in der Thiophen- und später in der Pyrazolreihe gemachten Erfahrungen.

Da der Wasserstoff durch Leiten über eine glühende Kupferspirale und Durchleiten durch eine große Trockenbatterie sehr sorgfältig von eventuell vorhandenem Sauerstoff und von Wasser befreit war, konnten diese Verunreinigungen hierfür nicht verantwortlich gemacht werden.

Wir erklären uns den Verlauf so, daß wir annehmen, ein Teil der Chloride werde über die Aldehydstufe weg bis zum Kohlenwasserstoff reduziert, wobei natürlich ein Mol Wasser gebildet wird. Dieses Wasser reagiert mit den besonders empfindlichen Chloriden sofort unter Bildung von Anhydrid. Wenn die Reaktion restlos in dieser Richtung verliefe, könnten von drei Mol Säurechlorid zwei zum Anhydrid umgesetzt werden. In der Tat erhielten Rojahn und Kühling[4]) bei empfindlichen Chloriden der Pyrazolreihe bis zu 50% Säureanhydrid.

Das Resultat der Arbeit kann dahin zusammengefaßt werden, daß es nicht gelang, die in der isocarbocyclischen Reihe oft fruchtbare Rosenmundsche Aldehydsynthese auf das Thiophen-, Pyridin- und Chinolinsystem zu übertragen.

Beschreibung der Versuche.

α-Thiophenaldehyd.

10 g des mittels Thionylchlorid dargestellten α-Thiophencarbonsäurechlorids vom Kp. 201—203° (V. Meyer gibt als Kp. „etwa 190°" an)[5]) wurden mit 40 ccm trocknem Xylol vermischt und in zwei hintereinander geschalteten Reduktionsrohren unter Zugabe von je 0.5 g 5%igem $BaSO_4$—Pd.-Katalysator mittels Wasserstoff in der früher beschriebenen Weise[6]) reduziert. Ölbadtemperatur 130—140°. Als sich nach fünfstündigem Durchleiten die Reduktion sehr verlangsamte, wurden noch zweimal je 0.2 g Katalysator zugegeben. Nach etwa 15 Stunden war die theoretische Menge HCl abgespalten und anscheinend die Reduktion beendet. Nach dem Abfiltrieren wurde die Xylollösung im Vakuum destilliert. Bei 12 mm Druck ging zwischen 130 und 150° ein gelbes Öl über, das in der Vorlage größtenteils zu gelblichweißen Kristallen erstarrte. Im Kolben verblieb ein großer Teil (ca. 5 g) als schwarze verharzte Masse. Das von den Kristallen abgesaugte dunkelgelbe Öl roch benzaldehydartig, reduzierte Fehlingsche Lösung und bestand, wie durch Derivate bewiesen wurde, aus dem gesuchten Aldehyd. Die Menge war jedoch zu gering, um den genauen Siedepunkt zu bestimmen und den Aldehyd analysenrein zu bekommen. Die Ausbeute betrug höchstens 10—15%.

---

[4]) Noch unveröffentlichte Dissertat., Braunschweig 1926.

[5]) B. **16**, 2174 (1883); B. **18**, 543 (1885).

[6]) A. **434**, 257 (1923); **437**, 297 (1924); **445**, 296 (1925); C. 1924, **I**, 331; **II**, 334; 1926, **I**, 933.

Natriumbisulfitverbindung.

Beim Schütteln einiger Tropfen Aldehyd mit einer konz. Bisulfitlösung trat keine Ausscheidung ein. Das Gemisch wurde daher zur Trockne verdampft und mit absolutem Alkohol in der Siedehitze ausgezogen. Die alkoholische Lösung schied farblose in Wasser leicht lösliche Kristallnadeln aus, deren Schmelzpunkt nicht zu bestimmen war. Da ihre wässerige Lösung Aldehydderivate lieferte, handelte es sich um die Bisulfitverbindung.

Semicarbazon.

Aus dem öligen Anteil des Reduktionsproduktes mittels Semicarbazidhydrochlorid und Kaliumacetat. Aus Alkohol farblose Kristalle vom Schmp. 216° u. Z., in Übereinstimmung mit der Literaturangabe[7]).

Oxim.

In analoger Weise dargestellt. Schmp. 133°, entsprechend der V. Meyerschen Angabe[8]).

α-Thiophensäureanhydrid.

Die nach der Destillation des Reduktionsproduktes aus dem öligen Anteil ($Kp._{12}$ 130—150°) ausgeschiedene und durch Absaugen und Abpressen vom α-Thiophenaldehyd befreiten gelblich-weißen Kristalle zeigten nach dem Umkristallisieren aus Petroläther den Schmp. 61°.

0.1123 g Sbst.: 0.2068 g CO_2, 0.027 g H_2O. — 0.1065 g Sbst.: 0.1960 g CO_2, 0.0263 g H_2O. — 0.1101 g Sbst.: 0.2164 g $BaSO_4$. — 0.4325 g Sbst.: 7.16 ccm $n/_2$ KOH zur Verseifung.

Anhydrid:

$C_{10}H_6O_3S_2$ (238.2).	Ber.:	C 50.4,	H 2.54,	S 26.92,	$n/_2$ KOH 7.26 ccm.
	Gef.:	C 50.19, 50.23,	H 2.76, 2.69,	S 26.99,	$n/_2$ KOH 7.16 ccm.

Ester:

$C_{10}H_8O_2S_2$ (224.2).	Ber.:	C 53.52,	H 3.57,	S 28.61,	$n/_2$ KOH 3.86 ccm.

[9]) B. 18, 543, 548, 2308 (1885).

Aus der Verseifungsflüssigkeit konnten 0.4551 g α-Thiophensäure wiedergewonnen werden, gegenüber 0.465 g der Theorie beim Anhydrid und 0.233 g beim Ester.

Dibrom-α-Thiophenaldehyd.

Aus Dibrom-α-Thiophensäure[9]) vom Fp. 226° wurde mittels Thionylchlorid das Säurechlorid[10]) vom $Kp._{15}$ 75—77° und Fp. 36° hergestellt, dieses in vier Teilen Xylol gelöst und wie früher beschrieben bei einer Ölbadtemperatur von 130—150° reduziert. Nach mehrmaliger Zugabe von je 0.2 g frischem Katalysator schien die Reduktion nach

[7]) C. 1912, II, 1561.
[8]) B. 25, 2588 (1892).
[9]) B. 18, 543, 548, 2308 (1885).
[10]) B. 18, 2312 (1885).

Äther gelöst und mit Bisulfitlösung geschüttelt wurde. Es schieden sich geringe Mengen Kristalle der Bisulfitverbindung aus. Durch Ab- 15 Stunden beendet zu sein. Nach dem Abdestillieren des Xylols (im Vakuum) hinterblieb eine dunkelbraune harzige Masse, die in dampfen der wässerigen Lösung und Ausziehen des Rückstandes mit heißem Alkohol konnte eine weitere Menge, im ganzen ca. 0.2 g erhalten werden. Ihre wässerige Lösung reduzierte Fehlingsche Lösung und gab ein Semicarbazon und ein Oxim. Der Aldehyd selbst wurde nicht isoliert. Aus dem obigen harzigen Xylolrückstand konnten keine weiteren Produkte isoliert werden.

Semicarbazon.

Aus Alkohol farblose Kristalle vom Schmp. 248°.

0.0888 g Sbst.: 9.5 ccm N (20°, 769 mm). — 0.0868 g Sbst.: 0.0999 g AgBr.
$C_6H_5ON_3Br_2S$ (327). Ber.: N 12.85, Br 48.87.
Gef.: N 12.61, Br 48.98.

Oxim.

Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol Fp. 139°. Zur Analyse reichte die Menge nicht aus.

Reduktionsversuche mit α-Picolinsäurechlorid.

Die Analyse des nach Hans Meyer[11]) dargestellten Säurechlorids gab folgende Zahlen:

0.0905 g Sbst.: 0.1233 g AgCl.

Picolinsäurechlorid.	Ber.:	Cl 25.05.
	Gef.:	Cl 33.7.
Salzsaures Salz desselben.	Ber.:	Cl 39.86.

Eine Reinigung gelang nicht.

Reduktion: 7.5 g dieses rohen Chlorids vom unscharfen Fp. 215—220° wurden fein gepulvert, in der vierfachen Menge trocknen Xylols suspendiert und unter Zusatz von 0.5 g $BaSO_4$—Pd-Katalysator bei einer Ölbadtemperatur von 130° reduziert.

Da trotz mehrmaliger Katalysatorzugabe nach 12 Stunden kaum die Hälfte der Salzsäure abgespalten war, wurde die Reduktion abgebrochen. Die Xylollösung sah grünschwarz aus. Beim Filtrieren blieben auf dem Filter außer dem Katalysator ca. 3 g eines schwarzen harzigen Körpers, aus dem mittels Natriumcarbonatlösung Picolinsäure isoliert werden konnte. Außerdem konnten aus der Carbonatlösung durch Wasserdampfdestillation und Ausäthern des Destillates 1.2 g Pyridin erhalten werden. Die oben abgetrennte Xylollösung reduzierte beim Erhitzen Fehlingsche Lösung, gab beim Schütteln mit einer wässerigen Lösung von Semicarbazidhydrochlorid und Kaliumacetat geringe Mengen eines Semicarbazons vom Fp. 241° und in derselben Weise mittels Hydroxylaminhydrochlorid ein Oxim vom Fp. 215°. Zum Analysieren waren die Mengen zu gering.

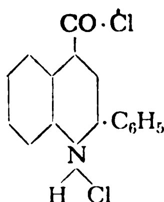
---

[11]) M. 22, 113, (1901); C. 1902, II, 373, 649.

Reduktionsversuch mit Isonicotinsäurechlorid.

Das hierzu benutzte Säurechlorid wurde nach H. Meyer[12]) hergestellt. Es schmolz unscharf bei etwa 260°. Die Analyse gab einen um 9% zu hohen Cl-Gehalt und wies auf Verunreinigung mit salzsaurem Salz. Da eine Reinigung nicht gelang, wurden 5 g des Rohproduktes, in fein gepulvertem Zustande in 30 ccm Xylol suspendiert, unter Zusatz von zunächst 0.5 g Katalysator bei einer Badtemperatur von 130—140° der Reduktion unterworfen. Diese wurde unter mehrmaliger Katalysatorzugabe 20 Stunden lang fortgeführt. Es war noch nicht die Hälfte der berechneten Salzsäure abgespalten. Beim Filtrieren verblieben außer dem Katalysator 3.7 g unverändertes Isonicotinsäurechlorid und Isonicotinsäure auf dem Filter. Die Xylollösung zeigte gegenüber ammoniakalischer Silbernitratlösung schwaches Reduktionsvermögen und gab mit Semicarbazid sehr geringe Mengen eines nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei ca. 258° schmelzenden Körpers, der vielleicht das Semicarbazon des gesuchten Aldehyds darstellt. Zur Analyse reichte die Menge nicht aus.

Salzsaures Salz des α-Phenylcinchoninsäurechlorids.



10 g α-Phenylcinchoninsäure vom Fp. 208—211° wurden etwa 7 Stunden mit der sechsfachen Menge Thionylchlorid zum Sieden erhitzt und darauf das überschüssige Thionylchlorid unter schwachem Erwärmen im Vakuum abdestilliert. Der citronengelbe Rückstand schmilzt unter Zersetzung bei etwa 153°.

0.1277 g Sbst.: 0.1205 g AgCl.

$C_{16}H_{11}ONCl_2$ (304). Ber.: Cl 23.33.
Gef.: Cl 23.34.

Durch Schütteln mit wässerigem Ammoniak entsteht das bereits bekannte Amid vom Fp. 195°.

Nach kurzem Waschen mit Eiswasser schmolz das Umwandlungsprodukt des salzsauren Salzes zwischen 210 und 218°.

0.1006 g Sbst.: 0.0396 g AgCl = 9.74% Cl.

Einen Körper mit dem Schmp. 230°, wie ihn die Patentschrift (siehe theoret. Teil) anführt, konnten wir nicht fassen.

---

[12]) M. 22, 113 (1901); C. 1901, I, 1052.

Anilid der α-Phenylcinchoninsäure.

Aus dem nach Rosenmund dargestellten Säurechlorid vom Fp. 81—83°. Aus Alkohol fast farblose Kristalle vom Fp. 198°. Es ist schwer löslich in Alkohol, nur wenig in Petroläther und Wasser.

0.1021 g Sbst.: 7.9 ccm N (20°, 753 mm).

$C_{22}H_{16}ON_2$ (324.15). Ber.: N 8.64.
Gef.: N 8.93.

Phenylhydrazid der α-Phenylcinchoninsäure.

Aus dem Säurechlorid mit Phenylhydrazin. Aus Eisessig Fp. 215°. Fast unlöslich in Wasser.

0.0577 g Sbst.: 6.4 ccm N (24°, 753 mm).

$C_{22}H_{17}ON_3$ (339.26). Ber.: N 12.4.
Gef.: N 12.63.

α-Phenylcinchoninsäureanhydrid.

20 g Phenylcinchoninsäurechlorid vom Fp. 81—83° wurden, fein gepulvert in 80 ccm Xylol suspendiert, nach Zugabe von 2 g Katalysator der Reduktion unterworfen. Allmählich trat vollständige Lösung ein. Nach 4—5 Stunden verlangsamte sich die HCl-Abspaltung und war auch durch Zugabe von frischem Katalysator nicht wieder in Gang zu bringen. Nach 12 Stunden wurde die Reduktion als aussichtslos abgebrochen, nachdem etwa die Hälfte der vorgelegten Kalilauge neutralisiert war. Aus der noch heiß abfiltrierten Xylollösung schied sich in einer Menge von 6 g ein gelblichweißer kristalliner Körper aus, der nach dem Umkristallisieren aus Benzol verfilzte Nadeln vom Fp. 185° bildete.

0.1931 g Sbst.: 10.1 ccm N (24°, 755 mm). — 0.0795 g Sbst.: 0.2330 g CO_2, 0.0311 g H_2O.

$C_{32}H_{20}O_3N_2$ (480.18). Ber.: C 79.97, H 4.2, N 5.84.
Gef.: C 79.93, H 4.38, N 5.97.

Verseifung: 0.3621 g Sbst. wurden mit 25 ccm $n/_{10}$ alkoholischerKOH durch Kochen am Rückfluß verseift und der KOH-Überschuß mit $n/_{10}$ HCl zurücktitriert. Verseifungsverbrauch 15.15 ccm $n/_{10}$ KOH, berechnet für das Anhydrid 15.12 ccm $n/_{10}$ KOH.

Jodmethylat des Anhydrids.

2.0 g Anhydrid wurden mit 3 ccm Jodmethyl und einigen Kubikzentimetern trocknem Benzol sechs Stunden im Bombenrohre auf 130° erhitzt. Durch Ausfällung mit Äther farblose Kristalle vom Fp. 132°.

0.0888 g Sbst.: 0.0548 g AgJ.

$C_{34}H_{26}O_3N_2J_2$ (764.07). Ber.: J 33.11.
Gef.: J 33.36.

Oxim des α-Phenylcinchoninaldehyds.

Die vom Anhydrid abgesaugte ursprüngliche Xylollösung wurde zwecks Entfernung noch vorhandenen Säurechlorids usw. einige Zeit mit Ammoniumcarbonatlösung durchgeschüttelt. Beim Schütteln eines Teiles der abgetrennten Xylollösung mit einer wässerigen

Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid und Kaliumacetat schied sich nach einiger Zeit eine geringe Menge Oxim aus, das aus Alkohol kristallisiert den Fp. 126—127° (u. Zers.) hatte. Es war löslich in Alkohol, Benzol, Essigester, unlöslich in Wasser.

0.0727 g Sbst.: 7.1 ccm N (21°, 767 mm).

$C_{16}H_{12}ON_2$ (248.12). Ber.: N 11.29.
Gef.: N 11.44.

Aminoguanidonnitrat desselben Aldehyds.

Ein weiterer Teil der obigen Xylollösung wurde längere Zeit mit einer konzentrierten wässerigen Lösung von salpetersaurem Aminoguanidin, der einige Tropfen Salpetersäure zugesetzt waren, geschüttelt und dann kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt. Nach 24 Stunden wurde die geringe Menge der ausgeschiedenen Kristalle aus Wasser umkristallisiert. Sie schmolzen unter Zersetzung bei 141°.

0.0937 g Sbst.: 19.6 ccm N (24°, 752 mm).

$C_{17}H_{16}O_3N_6$ (352.18). Ber.: N 23.85.
Gef.: N 23.8.

---

123. Ernst Deußen:

I. Über die Brauchbarkeit und Empfindlichkeit des Calciumhypophosphites bei dem Arsennachweise des D. A. B. 5 an Stelle des Bettendorff-Reagens.

(Mitteilung aus dem Laboratorium für angewandte Chemie und Pharmazie der Universität Leipzig.)

Eingegangen am 26. März 1926.

Von einigen Seiten[1]) wurde darauf hingewiesen, daß bei der Prüfung von Präparaten des D.A.B. 5 auf einen As-Gehalt die salzsäurehaltige Zinnchlorürlösung (Bettendorffs Reagens) ersetzt werden kann durch das offiz. Calciumhypophosphit, da es haltbarer sei als die Zinnchlorürlösung. Rupp und Muschiol benutzten eine 10%ige Lösung des Hypophosphites in 25%iger Salzsäure; 2—5 ccm von diesem Reagens (= 0.2—0.5 g Hypophosphit) werden zu 1 g oder 1 ccm des zu untersuchenden, eventuell vorbehandelten Arzneimittels in ein Reagenzglas gegeben, worauf die Mischung im siedenden Wasserbade erhitzt wird. Innerhalb einer 1/4 Stunde darf nach Rupp-Muschiol eine dunklere Färbung der Mischung nicht eintreten. Abänderungen dieses Verfahrens werden notwendig bei den Nitraten des Wismuts, Wismutsubgallat und Eisenpräparaten wie Ferrum und Liq. Ferri sesquichlor. Entsprechend der Arznei-

[1]) Kolthoff, Pharm. Weekbl. 59, 334 (1922), nach einem Referate in der Pharm. Zentralhalle 63, 348 (1922). — Rupp und Muschiol, Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. 33, 62 (1923).

buchvorschrift müssen die Nitrate des Wismuts durch Erhitzen in Bi_2O_3 übergeführt werden, dasgleiche fordern Rupp und Muschiol beim Wismutgallat. Die Eisenchloridlösungen versetzten sie mit 3 ccm 25%iger Phosphorsäure, um eine farblose Mischung zu erhalten; durch die salzsaure Calciumhypophosphitlösung wird nämlich Eisenchlorid stark gelb gefärbt. Brechweinstein lassen Rupp und

Tabelle I.

	As-Gehalt	Erhitzungsdauer	Ausfall
Acid. hydrochlor.	0.000016 g	1 Std.	hellbraun
	0.000011 g	1 Std.	schwach hellbraun (im elektr. Licht nicht sicher erkennbar)
	0.0000036 g + Spur KJ	1 Std.	blaßgelb (?)
Acid. sulfur. (1+2 verd.)	0.000013 g	3/4 Std.	gelbbrauner Schein
	0.0000066 g	3/4 Std.	Färbung gegen blinde Probe eben noch erkennbar
Natr. sulf. sicc.	0.000026 g	1/2 Std.	schwach bräunlichgelb
	0.000013 g	1/2 Std.	bräunlichgelber Schein (im elektr. Licht gegen blinde Probe erkennbar)
Magn. sulfur.	0.000026 g	25 Min.	hellbräunlichgelb
Acid. phosphor.	0.000013 g	3/4 Std.	gelblich
	0.0000066 g	1 Std.	Färbung eben noch erkennbar
	0.0000066 g + Spur KJ	1 Std.	wenig dunkler als ohne KJ
Natr. phosphor. (entwässert)	0.000026 g	25 Min.	bräunlichgelbe, schwach trübe Flüssigkeit
	0.000013 g	15 Min.	hellbräunlichgelbe, klare Flüssigk.
		40 Min.	hellbräunlichgelbe, schwach trübe Flüssigkeit
Calc. phosphor.	0.000026 g[2])	20 Min.	hellbräunlichgelb
Glycerin	0.000013 g	20 Min.	bräunlichgelb
	0.0000066 g	3/4 Min.	schwach gelb (im elektr. Licht kaum zu unterscheiden von der blinden Probe)
Acid. acet. dil.	0.000014 g	1 Std.	schwach braungelb
	0.000013 g	1 Std.	Gelbbraunschein (im elektr. Licht erkennbar)
Liq. Alum. acet.	0.000026 g	30 Min.	hellbräunlichgelb, opalisierend
	0.000013 g	20 Min.	schwach bräunlichgelb (im elektr. Licht noch erkennbar)

[2]) Statt 3 ccm Salzsäure 4 ccm.

Muschiol mit H_2S auf Arsen prüfen, da Antimon durch Hypophosphit gleichfalls reduziert wurde, wenn auch langsamer. Da ich gelegentlich eines Vortrages in der Leipziger Pharmazeutischen Gesellschaft Gelegenheit hatte, mich mit dem oben skizzierten As-Nachweise experimentell zu beschäftigen, teile ich nachstehend meine Beobachtungen darüber mit. Die Empfindlichkeit des Calciumhypophosphitreagens ist nach Kolthoff auffallend groß; er weist 2 mg As in 1 l nach, d. h. in 1 ccm $^2/_{1000}$ mg As, wenn man nach seinem Vorschlage eine Spur Jodkalium zur Untersuchungsflüssigkeit gibt.

Versuchsanordnung.

Ich hielt mich hierbei soweit wie möglich an den Wortlaut des D.A.B. 5, und zwar in der Weise, daß ich da, wo 1 g oder 1 ccm Substanz vorgeschrieben ist, 0.1—0.3 g Calciumhypophosphit und 3 ccm off. 25%iger Salzsäure anwandte und in einem Reagenzglase die Mischung im siedenden Wasserbade $^1/_2$—1 Std. lang erhitzte. Die zu den Untersuchungen benutzten Arzneimittel waren praktisch frei von Arsen. Ihnen wurden von Fall zu Fall bestimmte Mengen As zu gemischt; ich ging von einer genau eingestellten As_2O_5-Lösung aus, die in 1 ccm 0.0066 g As enthielt; durch Verdünnen wurden die schwächeren Konzentrationen hergestellt. Nebenher wurden regelmäßig blinde Versuche ausgeführt. Daß die benutzten Salzsäurelösungen, 25% wie 37%, sowie das Calciumhypophosphit auf As-Freiheit geprüft wurden, ist selbstverständlich. Im übrigen stellen die unten angegebenen Versuche einen Auszug aus dem Beobachtungsmateriale dar. In der ersten Tabelle sind diejenigen Präparate angeführt, deren Prüfung auf As sich analog der Arzneibuchvorschrift glatt nach dem Schema: 1 g (1 ccm) Untersuchungssubstanz + 0.1 g Calciumhypophosphit + 3 ccm 25%iger Salzsäure, bewerkstelligen läßt; in der zweiten Tabelle sind die enthalten, bei denen kleinere Abänderungen in der Versuchsanordnung vorgenommen werden müssen.

Tabelle II.

Zinc. oxydat.

Da 1 g Zinc. oxyd. theoretisch zur Lösung 0.9 g HCl erfordert, diese Menge aber in 3 ccm 25%iger Salzsäure nicht enthalten ist, so wurden zur Erhöhung der Empfindlichkeit des Nachweises 4 ccm stärkerprozentige oder 3 ccm 37%ige Salzsäure benutzt.

0.000088 g	30 Min.	hellbraune Trübung
0.000026 g	30 Min.	bräunlichgelb, opalis.

Liq. Ferri sesquichlor.

Bekanntlich werden Ferrum red. und pulv. zur Prüfung auf As nach dem D.A.B. 5 durch chlorsaures Kali und Salzsäure in Eisenchlorid übergeführt, worauf nach Entfernung des freien Chlors 1 ccm des Filtrates mit 3 ccm Bettendorff-Reagens versetzt wird. Als Untersuchungssubstanz habe ich nur Liq. Ferri sesquichlor. benutzt. Ich verfuhr hierbei im Gegensatze zu Rupp und Muschiol (s. Einleitung) in der Weise, daß zu 1 ccm Liq. Ferri sesquichl. 0.2—0.3 g

Calciumhypophosphit und 3 ccm 25%ige Salzsäure gegeben wurden, worauf die citronengelbe, klare Mischung im siedenden Wasserbade erhitzt wurde. Die As-haltige Probe wird nach 1/2 Std. braun bis braungelb mit einer mehr oder minder schwachen Trübung, die As-freie ist blaßgelb bis gelb und klar. Auch bei ganz geringem As-Gehalte wird die Unterscheidung gut erkennbar, wie das folgende Belegmaterial zeigt.

0.000088 g	30 Min.	hellbraun getrübt,
0.000026 g	30 Min.	bräunlichgelb, trübe,
0.000013 g	30 Min.	gelb mit Braunstich,
blinde Proben	30 Min.	gelb oder blaßgelb, klar.

Wismutpräparate.

1. Bism. subnitr. und nitric.

Wismut wird in Form seines Chlorides durch Calciumhypophosphit und 25%ige Salzsäure bei 100° reduziert. Erhitzt man z. B. 0.8 g Bi_2O_3 (= 1 g Bism. subnitric.) mit 3 ccm 25%iger Salzsäure und 0.1 g Calciumhypophosphit 5 Min. im siedenden Wasserbade, so tritt eine schwärzliche Trübung auf, die beim Erkalten der Flüssigkeit verschwindet, um beim Erhitzen wieder aufzutreten und nach dem Erkalten wieder zu verschwinden. Geht man jedoch von 0.4 g Bi_2O_3 aus, so bleibt die Mischung beim Erhitzen während 30 Min. klar und farblos.

Das Untersuchungsmaterial für die Wismutnitrate wurde so vorbereitet, daß nach der Vorschrift des D.A.B. 5 die Stickoxyde durch Erhitzen vertrieben wurden. Zur Gewinnung des As-haltigen Präparates fügte ich zu 5.0 g Bism. subnitr. einige Kubikzentimeter verdünnter Salpetersäure und 0.2 mg As in Form von Arsensäure, erwärmte die Mischung, dampfte zur Trockne und erhitzte bis zum Vertreiben der Stickoxyde. 0.8 g der gepulverten Masse entsprechen 1 g Bism. subnitr. mit einem As-Gehalt von 4/100 mg. Zur Prüfung wurden 0.4 g des As-haltigen Wismutoxydes (= 2/100 mg As) in 3 ccm 25%iger Salzsäure gelöst und dazu 0.1 g Calciumhypophosphit gegeben; durch Zusatz von 0.2 g reinem Bi_2O_3 zu 0.2 g des As-haltigen, wurde die schwächere Konzentration von 1/100 mg As gewonnen. Nebenher wurden blinde Versuche mit 0.4 g Sbst. ausgeführt. Die Ergebnisse waren folgende:

0.00002 g	20 u. 30 Min.	bräunlich, ohne Trübung,
0.00001 g	30 Min.	gelblich (im elektrischen Licht nicht erkennbar),
blinde Proben	30 Min.	farblos, klar.

2. Bism. subgallic.

Zur Prüfung auf As wurden 0.5 g des Präparates mit 3 ccm 25%iger Salzsäure und 0.1 g Calciumhypophosphit versetzt und im siedenden Wasserbade bis 1/2 Std. erhitzt.

0.000088 g	20 Min.	braun,
blinde Probe	20 Min.	gelb.

Kleinere As-Mengen wie 4/100 mg werden auch noch erkannt, wenn ein blinder Versuch nebenher angestellt wird. Da aber die Eigenfärbung der Gallussäure beim Erhitzen mit Salzsäure As-Konzentrationen unterhalb von rund 9/100 mg schwieriger erkennen läßt, so dürfte die Anweisung von Rupp und Muschiol, Wismutsubgallat vorher zu veraschen, den Rückstand mit Salpetersäure aufzunehmen usw., zweckmäßiger sein, vorausgesetzt, daß beim Veraschen keine As-Verluste eintreten.

3. Bism. salicylic.

Dieses Salicylsäurepräparat zeigt im Gegensatze zum Subgallat keine Eigenfärbung beim Erhitzen mit 25%iger Salzsäure; die As-Färbung hebt sich gegen die weiße Masse der ausgeschiedenen Salicylsäure sogar sehr gut ab. Bei geringen As-Konzentrationen, wie ich sie anwandte, tut man gut, das Gemisch von 0.5 g Bism. subsalic. mit 3 ccm 25%iger Salzsäure und 0.1 g Calciumhypophosphit bei gewöhnlicher Temperatur durchzuschütteln, dann ins siedende Wasserbad zu stellen und ohne Umschütteln des Reagenzglases 20—25 Min. zu erhitzen.

0.000067 g	20 Min.	bräunlichgelb, trübe Flüssigkeit,
0.000040 g	20 Min.	schwächere Färbung.

Empfindlichkeitsgrenze unterhalb von 4/100 mg As.

Tartar. stibiat.

Wie die Wismutverbindungen, so werden auch die Antimonverbindungen durch salzsaure Hypophosphitlösungen zu schwärzlichem Metall reduziert; die Bedingungen hierfür sind bei der nahen Verwandtschaft des Antimons mit dem Arsen fast die gleichen. Diese Beobachtungen machten auch Rupp und Muschiol, sie schlugen deshalb vor, die Prüfung des Brechweinsteins auf As durch H_2S in 25%iger Salzsäure vorzunehmen. Auf die geringen Unterschiede fußend, die Antimon und Arsen in chemischer und physikalisch-chemischer Hinsicht haben mußten, gelangte ich zu folgender Versuchsanordnung. 0.5 g Brechweinstein werden mit 0.1 g Calciumhypophosphit und 3 ccm 37%iger (nicht 25%iger) Salzsäure versetzt und 1/2—1 Std., je nach dem As-Gehalt, in einem Wasserbade von 65—70° erhitzt. Bei geringen As-Konzentrationen dürfte es zu empfehlen sein, einen blinden Versuch nebenher anzusetzen. Mit dieser Versuchsanordnung erhielt ich folgende Ergebnisse:

0.000067 g	1/2 u. 3/4 Std.	trübe, bräuliche Flüssigkeit,
0.000026 g	3/4 Std.	hellgelbbraune, trübe Flüssigkeit,
0.000013 g	1 Std.	hellgelb,
blinde Proben	1/2—1 Std.	klare, farblose Flüssigkeit, bisweilen mit Gelbschein.

Die Empfindlichkeit des As-Nachweises mittels Calciumhypophosphites ist etwa 1/100 mg für 1 g (1 ccm) Untersuchungssubstanz, sie dürfte bei den Wismut- und Antimonverbindungen wegen der oben angedeuteten Schwierigkeit etwas geringer sein und bei 2/100 mg für 1 g Sbst. liegen. Nach Kolthoff soll die Grenze 2/1000 mg

betragen. Mir ist es wenigstens nicht gelungen, diese Grenze zu erreichen in den Fällen, wo ich bei Salzsäure und bei Phosphorsäure nach Kolthoffs Vorschlage eine Spur Jodkalium hinzufügte. Den Jodkaliumzusatz halte ich für entbehrlich. Rupp und Muschiol konnten in Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure und im Magnesium-sulfat $^{76}/_{1000}$ mg As nachweisen; sie geben aber nicht an, ob die Grenze des Nachweises damit erreicht war. Von besonderem Interesse sind die Beobachtungen von Beckurts[3]) über die Empfindlichkeit des Bettendorff-Reagens; nach diesem Forscher sind in 1 g (1 ccm) Essigsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Calciumphosphat, Magnesium- und Natriumsulfat, Zinkoxyd und Brechweinstein $^{76}/_{1000}$ mg As nachweisbar. Man sieht hieraus, daß das Calciumhypophosphit ein empfindlicheres As-Reagens ist als das Bettendorff-Reagens, dessen Empfindlichkeit mit zunehmendem Alter bekanntlich zurückgeht. Bemerkenswert ist noch, mit welcher Schärfe das Hypophosphit geringe Mengen As in Glycerin nachzuweisen imstande ist im Gegensatze zum Bettendorff-Reagens, mit dem man nach Anselmino-Gilg[4]) höchstens $^{2}/_{100}$ mg As noch erkennen kann. Nach allem wäre die Brauchbarkeit des Calciumhypophosphites als As-Reagens an Stelle der salzsauren Zinnchlorürlösung erwiesen.

---

124. Ernst Deußen:

II. Zur qualitativen und quantitativen Bestimmung des Zinns in toxikologischen Fällen.

(Laboratorium für angewandte Chemie und Pharmazie der Universität Leipzig.)

Eingegangen am 26. März 1926.

Zum Herauslösen der Metallgifte aus der organischen Untersuchungssubstanz wird diese durchschnittlich mit chlorsaurem Kali und Salzsäure in der Hitze behandelt. Nach den verschiedenen Operationen, die übergangen werden mögen, gelangt man zur Abtrennung der Sulfide des Arsens, Antimons und Zinns von den in Schwefelammon unlöslichen Sulfiden. Der auf As, Sb und Sn zu prüfende Anteil wird mit Soda und Natronsalpeter geschmolzen, schließlich erhält man eine Lösung von Zinnchlorür, von der ein Teil, mit wenig Quecksilberchlorid versetzt, eine weiße Ausscheidung oder Trübung von Quecksilberchlorür gibt, das bald einen Grauton annimmt, sofern Zinnchlorür im Überschusse zugegen ist. Diese Reaktion fällt, wie mir aus meiner Unterrichtstätigkeit bekannt ist, häufig recht schwach und undeutlich aus. Eine Erklärung für dieses auffallende Verhalten des Zinns war in den toxikologischen Werken nicht zu finden.

---

[3]) Apoth.-Ztg. 449 (1891).
[4]) Komment. z. D.A.B. 5 I, 642.

Gadamer in seinem Lehrbuch der Toxikologie (1924, S. 197) führt eine Arbeit von Wirthle[1]) an, der bei der quantitativen Bestimmung von Sn in Konservenfleisch, aus Weißblechbüchsen stammend, auf Schwierigkeiten gestoßen war. Die Schwierigkeit behob er dadurch[2]), daß er das zu untersuchende Fleisch (desgleichen die Fleischbrühe) mit wenig konzentrierter Schwefelsäure (15—20 ccm auf 120 g Fleisch) erhitzte, bis sich eine poröse Kohle gebildet hatte. Die zinnhaltige gepulverte Kohle wurde mit Soda und Natronsalpeter geschmolzen, die aufgeweichte Schmelze mit CO_2-Gas behandelt, das abgeschiedene Zinndioxyd klar abfiltriert, ausgewaschen und verascht. Wirthle führte dann das SnO_2 durch Cyankalium ins Metall über und wiederholte diese Operation. Das metallische Zinn wusch er mit Wasser aus, löste es in Salzsäure auf und füllte es in schwachsaurer Lösung mit H_2S, worauf das Schwefelzinn durch Glühen in SnO_2 (nach Zusatz von wenig Ammoncarbonat) verwandelt und so zur Wägung gebracht wurde. Wirthle bestimmte den Zinngehalt des Konservenfleisches getrennt von dem der anhaftenden Fleischbrühe. Hervorzuheben ist, daß die Zinnmenge in der Fleischbrühe wesentlich geringer war (2—3mal) als in dem Fleische. Zu demselben Ergebnisse gelangte Günther[3]) bei der Untersuchung von Delikateßheringen, die aus einer verzinnten Konservenbüchse stammten; auch in diesem Falle betrug der Zinngehalt des Fischfleisches ungefähr dreimal mehr als in der sauren Tunke. Diese Untersuchungen geben keinen Anhalt dafür, warum beim qualitativen Nachweise des Zinns, wenn es in kleinen Mengen in der organischen Substanz enthalten ist, die Reaktion häufig so undeutlich auftritt. Im Sommersemester 1925 unternahm es auf meine Anregung hin in dankenswerter Weise Herr cand. pharm. Schumacher, diese Frage zu klären.

Als organische Substanz dienten ausgelaugte Teeblätter und Erbswurst, das Zinn wurde in Form seines Chlorides in genau bestimmten Mengen zugesetzt. Die „Zerstörung" der organischen Substanz geschah in der üblichen Weise mittels chlorsauren Kalis und Salzsäure. Der Rückstand wurde bis zum Verschwinden der Cl-Reaktion mit heißem Wasser ausgewaschen, das Filtrat mit Ammoniak bis zur schwach sauren Reaktion versetzt und mit H_2S gesättigt, das Schwefelzinn abfiltriert, ausgewaschen, durch Glühen in SnO_2 übergeführt und in der üblichen Weise zur Wägung gebracht. In den zwei Proben ausgelaugter Teeblätter wies Herr Schumacher 0.0756 g und 0.0837 g Sn nach; im ersteren Falle waren 50%, im zweiten Falle 66% Sn zu wenig gefunden worden. Als die Teeblätterrückstände trocken mit Soda und Salpeter geschmolzen wurden, ließ sich Sn qualitativ in wägbarer Form noch nachweisen. Der Versuch wurde nun mit Sn-haltiger Erbswurst durchgeführt in der Weise, daß nach der Behandlung mit chlorsaurem Kali und Salzsäure die organische Substanz und das Filtrat, jedes für sich, auf Sn weiterverarbeitet

[1]) Chem.-Ztg. 24, 263.

[2]) Das Verfahren stammt nach Wirthle von Orfila und wurde von K. B. Lehmann empfohlen.

[3]) Zeitschr. f. Unters. v. Nahr.- u. Genußm. 2, 916 (1899).

wurden. In beiden Anteilen wurden zusammen 0.1500 g Sn gefunden, 0.1600 g Sn enthielt die untersuchte Erbswurst, mithin war der Verlust an Zinn auf 6% heruntergedrückt worden. Im Wintersemester 1925/26 konnten Frl. Kaernbach und Herr Roloff im hiesigen pharmazeutischen Praktikum den Befund voll und ganz bestätigen; als Untersuchungssubstanz dienten ausgelaugte Teeblätter sowohl wie Sägespäne. Es gehört einige Übung dazu, den Zinnverlust auf etwa 5% herabzudrücken. Auf jeden Fall ist es angebracht, die organische Masse von vornherein trocken mit Soda und Natronsalpeter zu schmelzen (bei Teeblättern u. ähnl.) oder, wie es Wirthle und K. B. Lehmann empfohlen haben, mit wenig konzentrierter Schwefelsäure die Masse in eine trockene Kohle überzuführen und dann wie angegeben weiter zu verfahren. Die Beobachtung zeigte mir bei zwei qualitativen Orientierungsversuchen, wo in dem ersten Falle ausgelaugte Teeblätter (0.3 g), im anderen Falle Sägespäne (3 g) zur Untersuchung standen, daß in den 3 g trockenen Sägespänen schätzungsweise zehnmal mehr Zinn nach der Behandlung mit chlorsaurem Kali und Salzsäure zurückgeblieben war als in den 0.3 g Teeblättern. Ob bei dem Pflanzenmateriale die dichtgefügte Cellulose das Zinn durch Adsorption festhält oder sonst eine gegen Salzsäure beständige Verbindung mit ihm eingeht, wäre noch zu entscheiden, ferner auch das, ob mit den eben angedeuteten Adsorptionsverhältnissen die hin und wieder angewandte Bandwurmkur mittels gepulverten Zinns in einem inneren Zusammenhange steht.

---

125. E. Rupp und K. Müller.

Über Medinal-Quecksilberverbindungen und die Medinal-Identitätsreaktion nach E.B.IV.

(Aus dem Pharmazeutischen Universitätsinstitut Breslau.)

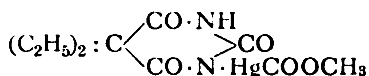
Eingegangen am 22. April 1926.

Das Ergänzungsbuch IV zum Deutschen Arzneibuch charakterisiert diäthylbarbitursaures Natrium (Medinal) durch folgende Reaktion: Versetzt man 1 ccm Quecksilberchloridlösung mit 5 Tropfen Natronlauge und gibt eine Lösung von 0.1 g diäthylbarbitursaurem Na in 3 ccm 1%iger Natronlauge hinzu, so löst sich das anfangs entstandene Quecksilberoxyd wieder auf. Erhitzt man nunmehr die wasserhelle Flüssigkeit, so entsteht eine Trübung, worauf sich allmählich ein Niederschlag abscheidet.

Zur Klärung des Reaktionsverlaufes und der entstehenden Hg-Medinalverbindung wurde der Niederschlag in etwas größerer Menge hergestellt, und ermittelt, daß er um 40% Hg und 4% Na enthielt. Je nach Darstellung schwankten diese Werte etwas. Einer Reinigung des Körpers widerstanden dessen Unlöslichkeit in den gewöhnlichen

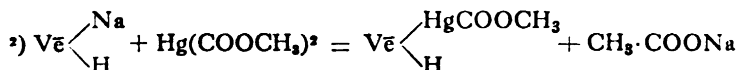
Solventien sowie die Empfindlichkeit gegen stärkere Laugen. Es wurde daher schrittweise synthetisch vorgegangen und dabei zunächst ermittelt, daß eines der acidifizierten Wasserstoffatome der Veronal-Imidgruppen leicht durch einwertige Mercurireste wie —$HgCOOCH_3$, —HgCl, —HgOH usw. ersetzbar ist.

Mercuriaceto-Veronal.

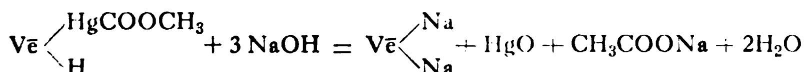


1/20 Mol. Mercuriacetat sowie 1/20 Mol. Medinal wurden einzeln in hinreichender Wassermenge gelöst und die Lösungen vereinigt. Die farblose, mikrokristalline Fällung wurde abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 100° getrocknet.

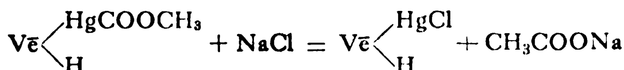
Die Verbindung ist beim Erhitzen rückstandslos flüchtig und gibt Essigsäurereaktion. Der Quecksilbergehalt[1]) betrug 45.28% — Sollgehalt obiger Formel 45.31%. Gemäß der Gleichung



ist also an Stelle des Natriumatoms im Na-Diäthylbarbiturat (Medinal) der Mercuriacetatrest getreten. Die Präparatausbeute entspricht fast quantitativ der Berechnung. In dünner Lauge ist der Körper klar löslich (s. u.). Mehr als 5%ige Laugen verursachen Quecksilberoxydfällung:



Chlormercuri-Veronal: Wird erhalten durch inniges Verreiben von 5—10%iger Kochsalzlösung mit Mercuriaceto-Veronal.



Mikrokristallin, unlöslich in Wasser, klar löslich in dünner Lauge. Starke Lauge fällt HgO. Quecksilberbefund 47.65%, berechnet 47.87%.

Mercurinitrato-Veronal, $V\bar{e}\langle{}^{HgNO_3}_{H}$. Wird gleich der Acetatverbindung durch Fällung einer Medinallösung mit

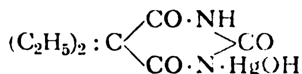
---

[1]) Nach Zerstörung der Substanz durch Salpeter-Schwefelsäure mit $n/_{10}$-Rhodan titriert (Arch. d. Pharm. 255, 197).

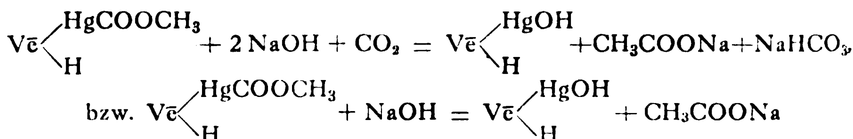
[2]) Vē: Kürzung für den Veronalrest $\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix} > C < \begin{matrix} CO \cdot N - \\ CO \cdot N - \end{matrix} > CO$

äquimolarer Mercurinitratmenge erhalten. Das gewaschene und getrocknete Präparat gleicht durchaus den obigen. Gibt Salpetersäure-Reaktion und ist aschefrei flüchtig. Hg-Befund 44.81%; berechnet 45,0%.

Mercurihydroxy-Veronal.

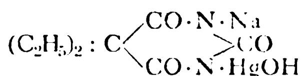


Die filtrierte Lösung von 5 g Mercuriaceto-Veronal in 50 ccm 2%iger kalter Natronlauge wurde mit Kohlendioxyd gesättigt. Es fiel ein farbloser, amorpher Niederschlag, der nach dem Waschen und Trocknen ohne Ascherückstand verbrennlich war. Die Ausbeute entsprach der Umsetzung:



Quecksilberbefund mehrerer Präparate: 49.8—50.1%, im Mittel 49.95%; Soll nach obiger Formel 50.08%.

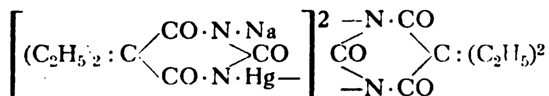
Wie die obigen, so ist auch diese Verbindung in dünner Natronlauge löslich. Offenbar ist also der Lösungskörper ein Analogon des wenig beständigen und leicht hydrolysierenden Dinatriumsalzes der Diäthylbarbitursäure, also Mercurihydroxy-Medinal:



Hiermit war die erste Phase der Medinal-Identitätsreaktion des Ergänzungsbuches, d. h. die Löslichkeit von Quecksilberoxyd in alkalischer Medinallösung geklärt. Betreffs des in zweiter Phase beim Erhitzen auftretenden Bodenkörpers ließ der eingangs erwähnte niedrigere Quecksilbergehalt bereits vermuten, daß eine Vereinigung von mercurierter mit nicht mercurierter Diäthylbarbitursäure bzw. deren Natriumsalz im Spiel ist.

Es wurden daher gleichmolare Mengen von Mercurihydroxy-Veronal und Medinal mit schwacher Natronlauge dünnbreiig angerieben, abgesaugt und mit Wasser bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion nachgewaschen. Ein Teil des angewendeten Medinals war in das Waschwasser übergegangen. Der getrocknete Niederschlagskörper war natriumhaltig und lieferte nach Veraschung und Abrauchung mit Schwefelsäure eine 4.37% Na entsprechende Natriumsulfatmenge. Der Quecksilbergehalt betrug 40.26%. Diese

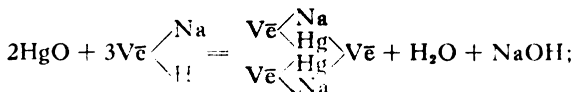
Befunde entsprechen einer Verbindung von 2 Mol. mercuriertem Medinal mit 1 Mol. Veronal.



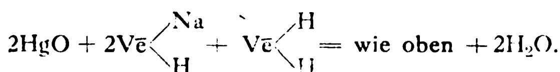
Ber.: Hg 40.31, Na 4.63.
Gef.: Hg 40.26, Na 4.37.

Diese Zusammensetzung wurde bestätigt durch die Synthese des Niederschlagskörpers

1. aus 2 Mol. Quecksilberoxyd und 3 Mol. Medinal,



2. aus 2 Mol. Quecksilberoxyd, 2 Mol. Medinal und 1 Mol. Veronal,



1. 3 g gelbes Quecksilberoxyd wurden mit wenig Wasser feinst angerieben und mit einer Lösung von 5 g Medinal in 20 g Wasser unter häufigem Umrühren auf dem Wasserbad erhitzt. Dabei verdickte sich das Gemenge zu einer rein weißen, nadelig mikrokristallinen Masse unter zunehmender alkalischer Reaktion. Nach Absaugung und Waschung bis zu neutraler Reaktion wurde bei 100° getrocknet. Befunde: Hg 40.29%, Na 4.1%.

2. 4.3 g gelbes Quecksilberoxyd wurden mit wenig Wasser fein angerieben und mit Lösungen von 2 g Veronal in 20 ccm Alkohol und 4.6 g Medinal in 20 ccm Wasser vermengt. Nach mehrstündigem Stehen wurde auf dem Wasserbad unter häufigem Durchmischen solange erwärmt, bis der Bodenkörper rein weiß und mit der Lupe kein Quecksilberoxyd mehr zu erkennen war. Hierauf wurde abgesaugt, zur Entfernung von ungebundenem Veronal bzw. Medinal mit Alkohol, dann mit Wasser nachgewaschen und bei 100° getrocknet. Befunde: Hg 40.5%, Na 4.21%.

Wäscht man bei Herstellung der Präparate übertrieben lange aus oder spült gar mit warmem Wasser nach, so tritt merkliche Hydrolyse auf und der Natriumgehalt fällt um etwa 1% ab. In Übereinstimmung mit dem Verhalten des Dinatrium-Veronals kommt hierin die nur geringe Zweibasigkeit der Diäthylbarbitursäure zum Ausdruck. Dies ist auch der Grund der eingangs erwähnten geringen Schwankungen im analytischen Befund nach dem Ergänzungsbuch hergestellter Präparate. — Der Reaktionsmechanismus betreffender Medinal-Identitätsprobe ist damit klargelegt.

---

126. Erich Rabald:

Über die Umwandlung von Calomel in Sublimat.

(Aus dem Wissensch. Laboratorium der C. F. Boehringer & Söhne G. m. b. H., Mannheim.)

Eingegangen am 30. April 1926.

In dem Handbuch der anorg. Chemie von Gmelin-Kraut, Bd. V, Abt. 2 (1914), findet sich auf S. 635 die Bemerkung[1]), daß Calomel in Tablettenform namentlich bei Gegenwart von Rohrzucker ganz allmählich in Sublimat übergeht. Dieser Hinweis stützt sich auf eine Arbeit von Utz (Apoth.-Ztg. 16, 560, 1901), welcher Tabletten, die verschieden lange Zeit (6 Wochen bis 2 Jahre) gelagert hatten, mit warmem Alkohol auszog und so die in den einzelnen Tabletten vorhandene Menge Sublimat teils maßanalytisch, teils gewichtsanalytisch bestimmte. Diese Angaben sind durchaus unkritisch, was schon daraus zu ersehen ist, daß die Zahlenangaben auf sechs Stellen hinter dem Komma gemacht sind, wobei die ersten zwei, manchmal auch die ersten drei Stellen Nullen sind, und dies zu einer Zeit, als es eine Mikrowage noch nicht gab. Einige Zeit später erschien denn auch eine Arbeit von Vive und Budde (Apoth.-Ztg. 20, 408), welche die Utzsche Arbeit völlig widerlegte. Es waren diesmal Tabletten untersucht worden, die schon sieben Jahre gelagert hatten und deren Sublimatgehalt nicht nur tief unter dem von Utz angegebenen lag (Vive und Budde finden in 20 Tabletten 1 mg, Utz in einer 1.3 mg), sondern auch öfters unter dem Gehalt von Präparaten, die weniger alt waren. Der Sublimatgehalt rührt eben nicht vom Lagern mit organischen Substanzen her, sondern ist von vornherein im Calomel enthalten, und die Güte der Tabletten hängt von der Reinheit des angewendeten Calomels ab.

Da trotz der Arbeit von Vive und Budde durch die Verbreitung des Gmelinschen Handbuches die Utzschen Zahlen immer wieder angeführt werden, so wurden erneut Prüfungen angestellt, um den Befund von Vive und Budde zu unterstützen. Die angewandte Methode war außerordentlich einfach. Es wurde eine genau 1%ige Sublimatlösung hergestellt, die dann ihrerseits als Ausgangslösung für verdünntere Lösungen diente, und zwar wurde als Lösungsmittel $n/_{10}$ Chlorkalium verwandt. In jedem Falle wurden 100 ccm der betreffenden Lösung hergestellt, damit die etwaigen Fehler der Meßgefäße nicht zu groß wurden. Je 20 ccm der Lösungen wurden dann aus noch zu erwähnenden Gründen in der Kälte mit 1 g Milchzucker und 1 g Stärke 3 Std. geschüttelt, abfiltriert und vom Filtrat genau 10 ccm in ein Reagenzrohr gefüllt. Es ergab sich so eine Messungsserie mit 0.1, 0.01, 0.001, 0.0005, 0.0002, 0.0001 g Sublimat im gleichen Volumen. In diese Lösungen wurde dann 2 Min. Schwefelwasserstoff geleitet. In allen Fällen konnte durch Fällung oder

[1]) Ebenso in E. Schmidt, „Ausführl. Lehrbuch der Pharm. Chemie", 6. Aufl. (1919), Bd. I, S. 1185, und „Realenzyklop. d. Pharmazie", 2. Aufl., B. VI, S. 476.

Färbung die Anwesenheit von Sublimat deutlich festgestellt werden. Ferner wurden noch 10 ccm n/10 Chlorkalium mit Calomel gesättigt und mit Quecksilber längere Zeit geschüttelt; die Lösung wurde darauf ebenfalls der obigen Reaktion unterzogen, und zwar mit negativem Erfolg.

Mit Hilfe dieser empfindlichen Methode sollten nun aus Zucker und Calomel hergestellte Tabletten geprüft werden, und zwar wurden hierzu die sogenannten Calomel-„Compretten" (Merck-Böhringer-Knoll)[2]) gewählt, über deren Haltbarkeit kürzlich Zweifel geäußert wurden[3]). Da die Calomel-Compretten Milchzucker und Stärke enthalten, so war der obenerwähnte Zusatz dieser beiden Agenzien bei der Prüfung der Methode vorgenommen worden, um zu sehen, ob sie störend wirken. Es war dies nicht der Fall, sondern das Gegenteil: von 1 mg Sublimat an wurde die Flockung sehr verzögert und eine braune Färbung, die sehr kräftig war, trat auf. Zu den Untersuchungen dienten „Compretten" aus dem Jahre 1923 (eine Comprette = 0.2 g Calomel): Von diesen wurden einmal 30 Stück mit 60 ccm n/10 Chlorkalium versetzt (auf 10 ccm Chlorkalium 1 g Calomel), 4 Stunden geschüttelt, nach der Filtration 10 ccm entnommen, Schwefelwasserstoff eingeleitet und mit den obenerwähnten Lösungen verglichen, das andere Mal 10 Stück Tabletten mit 20 ccm 4 Stunden geschüttelt, und dann ebenso behandelt. Genau so wurden je 10 Pulver untersucht, die in drei verschiedenen Apotheken frisch nach Rezept hergestellt waren. In allen diesen Präparaten war der Sublimatgehalt pro 5 Tabletten oder 5 Pulver geringer als 0.0002 g, gleichviel ob sie mit Zucker jahrelang gelagert hatten oder nicht. Im Gegenteil war die Farbintensität bei den „Compretten" durchweg geringer, was wohl der größeren Reinheit des Ausgangsmaterials zuzuschreiben ist. Diese Untersuchungsreihen wurden mehrmals durchgeführt. Im beigegebenen Bild repräsentieren:

1. 0.1 g Sublimat in 10 ccm,
2. 0.01 g Sublimat in 10 ccm,
3. 0.001 g Sublimat in 10 ccm,
4. 0.0005 g Sublimat in 10 ccm,
5. 0.0002 g Sublimat in 10 ccm,
6. 0.0001 g Sublimat in 10 ccm,
7. Reines Calomel,
8. „Compretten",
9. 0.001 g Sublimat, welches nach Utz in einer Tablette sein müßte,
10. Andere Comprettenpackung,
11. u. 12. Apothekenpräparate (Rp. Calomel. 2.0, Sacch. lactis ad. 5.0 m. f. p., div. i. p. aequ. No. X).

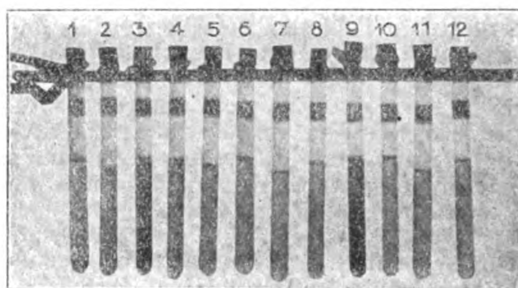
Die Angabe, wonach sich Calomel bei Gegenwart von Zucker mit der Zeit teilweise in Sublimat umwandelt, ist daher endgültig

---

[2]) Selbstverständlich hatten sich bereits vor Einführung der Calomel-Compretten die darstellenden Firmen von der Haltbarkeit der Tabletten überzeugt. Die damals angewendete Prüfungsmethode ist jedoch nicht so einfach durchzuführen wie die in der vorliegenden Arbeit beschriebene.

[3]) A. Hirsch, Pharm. Ztg., 1926, Nr. 4, S. 63.

aus der Literatur zu streichen. Es war von vornherein schon ziemlich unwahrscheinlich, daß organische Substanzen wie Zucker ganz gegen ihr sonstiges Verhalten oxydierend wirken sollten. In dem gleichen Handbuch von Gmelin, das den irrigen Resultaten von Utz Aufnahme gewährte, findet sich (S. 440) die viel einleuchtendere



Notiz, daß Rohrzucker aus siedender Sublimatlösung Calomel ausfällt. Die Richtigkeit dieser Angabe habe ich durch sorgfältige Versuche vollkommen bestätigen können.

Auf eines sei noch hingewiesen. Nach sehr exakten Untersuchungen von Richards (Phys. Chem. 23, 39, [1897]) und Sauer (Phys. Chem. 47, 146 [1904]), die anläßlich der Prüfung der Konstanz von Calomelelektroden gemacht wurden, besteht zwischen Calomel, Sublimat und freiem Quecksilber ein Gleichgewicht, dessen Einstellungsgeschwindigkeit nach Sauer eine ziemlich rasche ist und dessen Bedingungen auch von den anwesenden Chlor-Ionen abhängig sind. Es würde sich also auch nach dem Einnehmen von völlig reinem Calomel unter dem Einfluß des Magensaftes dieses Gleichgewicht herstellen, das zur Bildung von geringen Mengen von Sublimat führt. Auf dieser Umsetzung beruht vielleicht, was schon in der Literatur erwähnt ist, die arzneiliche Wirkung des Calomels.

---

127. Friedrich Reinitzer:

Die Gewinnung der Benzoe und das Benzoevorharz.

(Aus dem Botanischen Institut der Technischen Hochschule in Graz.)
Eingegangen am 4. Mai 1926.

I. Sumatrabenzoe.

Wenn man sich an der Hand der in den einschlägigen Hand- und Lehrbüchern mitgeteilten Angaben über die Gewinnung der Benzoe ein möglichst genaues Bild der Vorgänge bei der Gewinnung des Harzes zu machen sucht und sich bemüht, die Eigenschaften der Benzoe des Handels aus ihnen zu erklären, stößt man auf verschiedene Unklarheiten und Lücken, die den Wunsch nach genaueren Angaben erwecken. Im Jahre 1917 ist der 3. und 4. Band eines umfangreichen

Werkes erschienen, das der Leiter des Museums für ökonomische Botanik in Buitenzorg, K. Heyne, über die Nutzpflanzen Niederländisch-Indiens herausgegeben hat[1]). Im 4. Band dieses Werkes wird auch die Verbreitung und Kultur des Benzoebaumes und die Gewinnung und Zubereitung der Benzoe so eingehend geschildert, daß dadurch der erwähnte Wunsch nach genaueren Angaben weitgehend befriedigt wird. Dieses Werk scheint jedoch noch wenig bekannt zu sein oder beachtet zu werden, da es auch in den allerneuesten Handbüchern nicht angeführt ist und wichtige darin mitgeteilte Eigenheiten der Gewinnung nirgends erwähnt werden. Erst 1924 hat P. J. S. Cramer[2]) über die Gewinnung der Sumatrabenzoe ganz kurze Angaben gemacht, die er dem genannten Werke K. Heynes entnommen hat. Seine Schilderung ist in den Bericht von Schimmel & Co. für 1925 aufgenommen worden und aus diesem in einem kurzen Auszuge in die Zusätze und Berichtigungen von Tschirchs Handbuch der Pharmakognosie III, 2. Abteilung.

Trotzdem scheint es mir nicht überflüssig, auf die Beschreibung K. Heynes hier nochmals einzugehen, da sich in ihr verschiedene ganz unbeachtet gebliebene Einzelheiten finden, die zum Verständnis der Harzentstehung und des Aussehens der Handelsware von Belang sind. Eine kurze Wiederholung der schon bekannten Tatsachen ist dabei, des Zusammenhanges wegen, nicht zu vermeiden.

Der Stammbaum der Sumatrabenzoe, Styrax Benzoin Dryand., ist auf Java wildwachsend sehr selten und nur im äußersten Westen zu finden, dagegen auf Sumatra ganz allgemein verbreitet. Hier wird er von den Eingeborenen in den beiden Gebieten von Tapanuli und Palembang im großen Maßstab meist auf alten Reisfeldern angebaut. Die Bataks in Tapanuli beschäftigen sich hauptsächlich mit dem Aufziehen dieses Baumes, und nur wo er nicht gedeiht, bauen sie Reis und allerlei Feldfrüchte an. Der Forstinspektor Van Bram traf in Tapanuli große Landgebiete, die ganz mit Waldkulturen des Benzoebaumes bedeckt waren und einen breiten Streifen vom Tobasee bis in die Nähe von Siboga einnahmen. Sie waren ursprünglich trockene Reisfelder (ladangs) gewesen. (Tijdschrift vor het Binnenlandsch Bestuur 1916, S. 42). Der Anbau geschieht dort durch Samen, die 10—12 Fuß[3]) voneinander ausgelegt werden.

Über die Kultur des Benzoebaumes in der Residentschaft Palembang berichtet Heyne hauptsächlich auf Grund der bekannten Angaben Vonks aus dem Jahre 1891. Daraus möchte ich besonders hervorheben, daß sich für die Kultur des Baumes nur hochliegende, sandige Böden eignen, da er auf tiefliegendem Lehmboden zwar üppig gedeiht, aber ein so minderwertiges Harz liefert, daß die Kultur nur geringen Gewinn abwirft. Aus seinem Bericht möge noch erwähnt werden, daß man die Kulturen gewöhnlich so anlegt,

[1]) De nuttige Planten van Nederlandsch-Indie door K. Heyne, Chef van het Museum. Batavia, Ruygrok & Co., 1913—1922, 4 Teile in 5 Bänden.

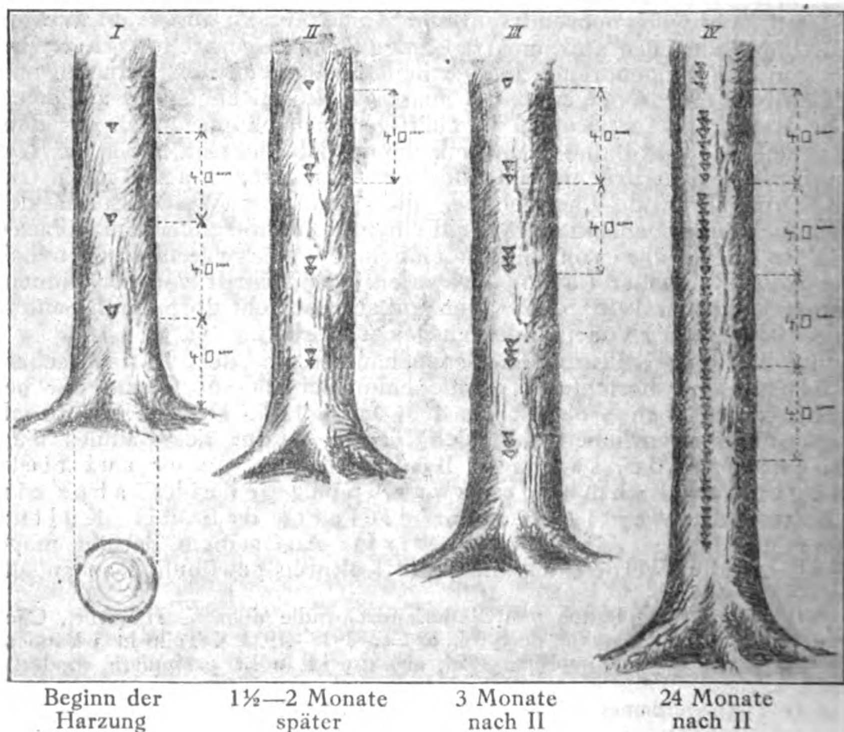
[2]) Revue de Bot. appliqué 1924, abgedruckt in La parfumerie moderne 1924, S. 208.

[3]) 1 Amsterdamer Fuß = 28.1 cm; also 2.81—3.37 m.

daß man die Samen entweder unmittelbar in ein trockenes Reisfeld einsetzt, *bevor* der Reis gepflanzt wird, oder daß man die Pflanzen in eigenen Saatbeeten bis zu Spannenhöhe zieht und diese Keimpflanzen in Reisfelder einsetzt, in denen der Reis bereits 1—2 Monate alt ist. Die jungen Pflanzen erhalten durch die Reispflanzen den für sie nötigen Schatten, der nach der Reisernte von dem rasch aufschießenden Strauchwerk oder vom Alang-Alang geliefert wird. Da die schwächeren Pflanzen in dieser Überwucherung zugrunde gehen und nur die kräftigsten übrigbleiben, sind die Benzoepflanzungen in Palembang sehr unregelmäßig mit Benzoebäumen besetzt.

Die Harzgewinnung beginnt, sobald die Bäume ungefähr 7 Jahre alt geworden sind. Bis dahin bleibt die Pflanzung ungepflegt sich selbst überlassen. Trotz der Mißhandlung, der die Bäume durch die Nutzung unterworfen sind, *entwickeln sie sich noch einige Jahre weiter, erreichen aber selten einen größeren Umfang als den einer mittelmäßigen Kokospalme. Unbehelligt soll aber der Baum 3—4mal so dick werden*, was mit den im Urwald beobachteten Bäumen stimmt.

Aus diesen Angaben geht hervor, *daß die Harzung den Baum sehr stark schädigt und daß üppig gedeihende Bäume ein geringwertiges Harz liefern*, daß also die Kulturbedingungen die Art des Harzes stark beeinflussen.



Beginn der Harzung — 1½—2 Monate später — 3 Monate nach II — 24 Monate nach II

Zur Harzgewinnung wird nun in Palembang der Stammumfang nach dem Augenmaß in drei gleiche Felder geteilt und in jedem werden 40 cm vom Grunde und voneinander drei kleine, klaffende, dreieckige Wunden angebracht, indem man mit dem Hackmesser die Rinde samt einer seichten Holzlage mit einem einzigen Schlage herausschlägt. Die Rinde zwischen den Wunden wird glattgeschabt. Nach 8 Tagen beginnt sich ein gelblicher Saft abzuscheiden, der sich in und auf den Wunden absetzt und unter dem Einfluß von Licht und Luft eine bräunliche Farbe annimmt. Nach einem Monate lassen sich darin Kerne unterscheiden nach Art der Benzoemandeln, doch ist die Masse noch weich und sonderbar klebrig. $1\frac{1}{2}$—2 Monate nach der Verwundung hat jedoch die Klebrigkeit abgenommen und die Masse ist genügend erhärtet, um eingesammelt werden zu können. Allerdings ist das Produkt der ersten Anzapfung und öfter auch der zweiten wertlos, so daß es nicht eingesammelt, sondern mit dem Hackmesser vorsichtig entfernt wird.

Diese sehr merkwürdige Tatsache wird in keiner anderen Beschreibung erwähnt. Sie läßt vermuten, daß das zuerst ausfließende Harz eine andere Beschaffenheit, vielleicht auch eine andere Zusammensetzung hat wie das später ausfließende. Es schien mir daher sehr wünschenswert, dieses Vorharz zu beschaffen und näher zu untersuchen. Herr Direktor K. Heyne in Buitenzorg war so liebenswürdig, mir auf meine Bitte eine Probe dieses Harzes zu schicken. Es ist im Gegensatz zu dem später ausfließenden milchweißen, ganz kristallinischen Harz, völlig amorph. Dies ist offenbar auch der Grund, weshalb es beseitigt wird. Die nach einem Monat darin auftretenden Kerne, nach Art der Benzoemandeln, sind offenbar die ersten Anfänge der Kristallbildung, die bei weiterem Umsichgreifen schließlich zur Bildung des rein weißen, undurchsichtig kristallinischen Harzes führen. Die nähere Beschreibung des amorphen Vorharzes folgt weiter unten.

Nach Entfernung dieses erhärteten Vorharzes macht man ungefähr 4 cm über jedem alten Einschnitt und 40 cm über dem dritten eine neue Wunde und jedesmal nach 3 Monaten wird die Anzahl der Wunden auf gleiche Art vermehrt. Wenn nach etwa zehnmaligen Anzapfungen der Rindenstreifen zwischen zwei ursprünglichen Einkerbungen verbraucht ist, beginnt man ein wenig links oder rechts von der alten Reihe eine neue Folge, und wenn der Stamm genügend frei und hoch ist, kann man derartig das Anzapfen viele Jahre fortsetzen, ohne an der Rinde Gebrechen zu bekommen, falls nicht schon, bevor man das oberste Ende des Stammes erreicht hat, der Baum abstirbt. Die hier beigefügten, nach dieser Beschreibung angefertigten Zeichnungen, werden den Vorgang deutlicher machen.

Falls nach 5—6 Monaten (!) die Ausflüsse noch nicht reichlich sind, werden in die auf der Oberfläche des Bodens liegenden Wurzeln kreuzweise Einschnitte gemacht, mit der ausgesprochenen Absicht, den Baum

zu reizen, da das daraus entstandene Harz in den Grund fließt und gewöhnlich nicht eingesammelt wird. Nach den beiden ersten Perioden, die, wie erwähnt, nur geringwertiges Harz liefern, nimmt die Ausbeute bei jeder folgenden Anzapfung zu, bis nach ungefähr 3 Jahren der höchste Wert erreicht ist. Die Menge bleibt dann eine Zeitlang unverändert, nimmt hierauf langsam ab, bis der Baum nach 17—19jähriger Lebenszeit erschöpft ist und abstirbt. In der Regel geht die Ausbeutung das ganze Jahr hindurch, bisweilen jedoch gibt man dem Baume in der nassen Jahreszeit, in der der Ausfluß minder reichlich ist, Ruhe, um ihn zu schonen.

Geringwertiges Harz ist bei seinem Auftreten so dünnflüssig, daß es in Tropfen auf den Grund fällt. Das gute jedoch ist viel klebriger und hängt sich in langen Streifen an den Stamm. Bisweilen ist der Ausfluß so stark, daß man genötigt ist, an den Fuß ein Bambusrohr anzubringen. Je reichlicher der Ausfluß ist, desto dicker werden natürlich die Lagen und desto reiner wird auch das Produkt, vorausgesetzt, daß es nicht mehr mit der Rinde in Berührung kommt. Die Benzoeströme haben eine schöne lichtgelbe Farbe. Zu dieser Farbenangabe möchte ich bemerken, daß das Harz jedenfalls innerlich ganz weiß sein wird, da die Medeln der Mandelbenzoe innen rein weiß sind und daß die lichtgelbe Farbe durch nachträgliche Oxydation der äußersten Schichten, die in der hohen Temperatur der Tropen sehr rasch verläuft, entstanden ist.

Das Abnehmen der Ablagerungen geschieht entweder mit dem Hackmesser, oder einem zugeschärften Bambus, oder einem Stück Weißblech. Man nimmt zunächst die äußerste Harzlage so ab, daß man, ohne die Rinde zu berühren, das Werkzeug von unten nach oben bewegt. Die so erhaltene Benzoe ist die reinste und beste Sorte. Sie ist licht gefärbt, frei von Rindenteilchen und heißt in Palembang mĕnjan putih (= weiß) oder mĕnjan sodokan. Sie wird im allgemeinen 1½ Monate nach dem Anbringen der Wunden eingesammelt. Einen halben Monat später werden auf dieselbe Weise die noch stehengebliebenen Harzschichten bis zur Rinde abgenommen. Diese Sorte ist wesentlich dunkler, da sie sich weiter oxydieren konnte, und enthält außerdem Rindenteilchen, weshalb ihr Wert wesentlich geringer ist. Sie führt den malayischen Namen mĕnjan sesetan oder mĕnjan itam baik (= schwarz, gut). Nach einem weiteren Monat, unmittelbar bevor die neuen Einschnitte gemacht werden, scharrt man mit dem Hackmesser kräftig von oben nach unten längs des Stammes, wodurch man mehr Rinde als Harz abnimmt und so als geringste Sorte die sehr dunkel gefärbte mĕnjan itam djahat erhält.

Diese Beschreibung hat zu der irrigen Meinung geführt, daß das nach der allerersten Verwundung ausfließende amorphe Vorharz, das mĕnjan putih, also das reinste Harz sei. So faßt es anscheinend auch Tschirch auf[4]). Nach der Darstellung K. Heynes ist das aber nicht so. Vielmehr werden nach Entfernung des Vorharzes in Zeiträumen von je 3 Monaten, also viermal im Jahr, in der eben geschilderten Art nacheinander die drei

[4]) Handb. der Pharmakognosie, Band III, 2. Teil, S. 1020.

Hauptsorten gewonnen. Der Ertrag eines ergiebigen Baumes beträgt in guten Jahren 1—3 Kati[5]) in der Zapfperiode von drei Monaten. Ein gut gehaltener Garten brachte jedoch nach Vonck im Jahresviertel $5^1/_2$ Kati vom Baum.

Es liefert also ein Baum im Jahr rund $2^1/_2$—$7^1/_2$ kg, ausnahmsweise auch bis $13^1/_2$ kg.

Diese drei Hauptsorten werden nun getrennt in Tönnchen aus Baumrinde aus der Pflanzung heimgebracht und, mit einem Stück Blattscheide des Pinang (Areca Catechu) zugedeckt, nach Palembang versendet. Dazu kommt noch manchmal eine 4. Sorte, die von solchen vereinzelten Bäumen stammt, von denen zufällig längere Zeit das Harz nicht geerntet worden ist. Diese Benzoe ist hart und trocken geworden und mit einer schmutzigen, schwarzen Schicht bedeckt. Sie wird vom Stamm geschlagen, in Flußwasser geweicht und abgespült und in einem Tönnchen mit warmem Wasser übergossen, wodurch die harte Kruste weich wird.

Nach einem unveröffentlichten Bericht des Verifikateurs H. D. Visker vom Mai 1905 werden diese Benzoesorten in den Versandhäfen für den Markt durch Vermengen besonders zugerichtet, da die besseren Marken für den Binnenlandgebrauch zu teuer sind und die geringeren Marken im unvermischten Zustande keinen angemessenen Preis erzielen würden. Um die Vermengung möglich zu machen, werden die Harzblöcke in Stückchen zerhackt. Reinere Sorten werden dann sogleich gemischt, hierauf in, mit dünner Leinwand ausgelegte Blechgefäße eingestampft und in die Sonne gestellt, wodurch das Harz weich wird und sich zu einer Masse vereinigt. Dann wird das Tuch nach oben zusammengeschlagen. So entsteht die Mandelbenzoe. Die schlechteste Sorte kann nicht auf diese Weise behandelt werden, da sie so viel Rinde enthält, daß sich die Stücke nicht vereinigen würden. Sie wird in der Art vorgereinigt, daß man das fein gehackte Harz in Wasser wirft und die an der Oberfläche schwimmenden Verunreinigungen abschöpft. Zur Vermengung mit anderen Sorten wird es dann in siedendem Wasser erweicht. Unter beständigem Rühren wird von jeder der zu vermengenden Sorten eine kleine Menge in eine große Pfanne mit heißem Wasser gebracht, einen Augenblick darin gelassen, mit einem Körbchen herausgeschöpft, dann in, mit Weißblech ausgelegte, Kisten ausgestürzt und eingestampft.

Es werden auf diese Art drei Sorten von Mandelbenzoe erhalten. Die beste enthält wenig Grundmasse und viele weiße Körner, bei der minderen ist die Hauptmasse braun und die weißen Körner in viel geringerer Menge vorhanden und die schlechteste enthält die weißen Körner nur vereinzelt in einer rindenreichen, braunen, bröckligen Grundmasse.

Diese absichtliche, künstliche Darstellung der Mandelbenzoe durch Vermengen der klein gehackten, ursprünglichen drei Hauptsorten wird nirgends klar und deutlich dargestellt. Die meisten Werke

[5]) 1 Kati = 0.62 kg.

sprechen sich darüber gar nicht, oder sehr unklar aus. So meint z. B. Flückiger[6]), daß aus Einschnitten junger Bäume der schönste, weiße Harzsaft ausfließt, welcher rasch zu der besten Mandelbenzoe erstarrt, und Wiesner[7]) macht eine ähnliche, aber noch unklarere Bemerkung. Aber auch in Tschirchs Handbuch heißt es, daß die Mandelbenzoe „durch Zusammenkneten anfangs flüssigen, an der Luft oxydierten Sekrets mit den bereits erhärteten Harzmandeln" hergestellt werde. Diese nicht ganz eindeutige Angabe Tschirchs zeigt klar, daß auch ihm der eigentliche Vorgang nicht genau bekannt ist. Erst durch die Mitteilung K. Heynes über die Erzeugung der Mandelbenzoe wird deren Gefüge und Entstehung völlig verständlich.

Die bis jetzt geschilderte Benzoegewinnung bezog sich auf Palembang. Über die Gewinnung in Tapanuli sind die Berichte sehr mangelhaft. Sie sprechen von der Abscheidung weißer und roter Benzoe zu verschiedenen Zeiten der Nutzung der Bäume. Heyne glaubt, daß diese Vorstellung nicht richtig sein wird, vielmehr diese zwei Benzoearten von verschiedenen Baumarten stammen dürften. Aus im Dienste der Forstwirtschaft angestellten Untersuchungen geht hervor, daß in Tapanuli außer Styrax Benzoin Dryand., der dort Kumajan merah (rot), Kumajan batu (felsig) oder K. duramai heißt, noch eine zweite Styraxart vorkommt, nämlich Styrax sumatrana J. J. Smith, die Kumajan toba oder Kumajan putih (weiß) genannt wird. In Palembang kommt gleichfalls außer dem dort allgemein angebauten Styrax Benzoin noch eine andere, dritte Art vor. Nach der Tijdschrift voor Indische Taal-, Land- en Volkenkunde, Band 49, Seite 610, heißt die weiße Benzoesorte in den Pakpakländern Kĕmindjĕn pultak, die rote Kĕmindjĕn biring. Die Blöcke bestehen aus einem Kern von weißer Benzoe, umgeben mit der durch Baststücke verunreinigten Kĕmindjĕn biring, die mit ein wenig Kĕmindjĕn pultak vermengt ist. Der örtliche Handel unterscheidet die Benzoe nach dem Gehalte an weißer mĕnjan in:

1. Kĕmindjĕn pultak aus ganz weißer Benzoe;
2. Kĕmindjĕn pegagan oder Kĕmindjĕn kepas, das ist weiße Benzoe mit einzelnen minderwertigen Kĕmindjĕn vermengt;
3. Kĕmindjĕn mata tengah (halbes Auge), das ist Kĕmindjĕn, die außer weißen Kernen keine weiße Benzoe enthält.

Diese drei von Heyne beschriebenen Sorten scheinen im europäischen Handel gar nicht vorzukommen. Es wäre sehr verdienstlich, sie einzuführen. Die erste, aus ganz weißer Benzoe bestehende Sorte müßte sich für die chemische Untersuchung vorzüglich eignen. Da sie höchstwahrscheinlich der Hauptmasse nach aus Coniferylbenzoat oder -cinnamat besteht, müßte sie ein vorzüglicher Rohstoff zur Darstellung von Vanillin sein.

Zu dem von Heyne erwähnten zweiten Benzoebaum, Styrax sumatrana, möchte ich bemerken, daß eine ausführliche Beschreibung

[6]) Pharmakognosie, III. Auflage.
[7]) Rohstoffe d. Pflanzenr., III. Auflage.

dieser Pflanze fünf Jahre später (1922) von J. J. Smith mit genauer Abbildung eines blühenden Zweiges, der Frucht, des Keimlings, eines Sternhaares und vieler Einzelheiten der Blüte erschienen ist[8]). Smith hat diese Pflanze, die er jetzt Styrax sumatranus nennt, auch schon früher beschrieben (1917), und zwar in der Zeitschrift Tectona[9]). Dieser Baum hat nach A. V. Theunissen in seiner äußeren Erscheinung große Ähnlichkeit mit dem Muskatnußbaum. Ein gemessener Baum hatte 11.8 m Höhe und in Brusthöhe 25.5 cm Stammdurchmesser. Seine Blüten sind weiß mit gelben Staubblättern, die Frucht ist grau. Die von ihm gelieferte Benzoe ist als weiße Benzoe bekannt. Smith gibt von der Pflanze eine ausführliche lateinische Diagnose sowie die wichtigsten Unterschiede von Styrax Benzoin an, die er in der Art der Behaarung der Blattunterseite und der Staubbeutel, sowie in der Gestalt und Größe (2.7—3.25 cm) der Frucht sieht. Der Baum findet sich in Westsumatra selten wild wachsend, dagegen häufig von den Eingeborenen angebaut, auf bräunlichgelbem, zähem Lehmboden. Smith gibt seine Verbreitungsgebiete genau an. Heyne spricht die Vermutung aus, daß die wechselnde Zusammensetzung der aus dem nördlichen Sumatra stammenden Benzoe, der sogenannten Penangbenzoe, dadurch erklärt werden könnte, daß sie Gemische der Harze von Styrax Benzoin und Styrax sumatranus in wechselnden Verhältnissen darstellt.

Sehr bemerkenswert ist schließlich noch eine von Heyne angeführte Angabe Greshoffs[10]) über die Entstehung der Benzoe. Danach genügt das Anschneiden des Baumstammes nicht immer, um die Harzbildunng in Gang zu bringen. Es scheine eine bestimmte Infektion dazukommen zu müssen. In Tjiomas bei Buitenzorg wurde seinerzeit eine große Anpflanzung von Benzoebäumen angelegt, die vortrefflich gedieh, aber kein Harz gab. Über diese Anpflanzung berichtet auch F. A. von Stürler dasselbe[11]), er führt jedoch das Fehlschlagen der Harzung auf das Klima zurück, und behauptet, daß der Baum nur in tieferen Lagen Harz liefere. Er ließ zur Nachprüfung in einen Benzoebaum, der in der gleichen Gegend in der Nähe seines Hauses stand, Schnitte teils bis ins Holz, teils nur in die Rinde machen, ohne den geringsten Harzausfluß zu erzielen.

Diese Ansicht Stürlers, daß der Baum nur in tieferen Lagen Harz liefert, stimmt mit den gleich eingangs von Heyne mitgeteilten Erfahrungen gar nicht überein, denn diesem zufolge soll gerade in tiefen Lagen der Baum zwar sehr üppig gedeihen, aber wenig und schlechtes Harz liefern. Es scheint also eher eine kräftige, üppige Entwicklung den Baum so widerstandsfähig gegen äußere Angriffe

---

[8]) Plantae novae vel criticae ex herbario et hortico Bogoriensi II. Auctore J. J. Smith. „S' Lands Plantentuin", Bulletin du Jardin Botanique, Ser. III, Vol. IV, Février 1922, S. 238.

[9]) Tectona. Uitgave der Vereeniging voor Ambtenaren bei het Boschwezen in Ned.-Oost-Indie, X, 204 (1917).

[10]) Greshoff, Nuttige Indische Planten 1894.

[11]) F. A. von Stürler, Nederl. Oost-Ind. Cultuurgewassen Tiel, Avan Loon, 360, (1906).

zu machen, daß der Harzfluß ausbleibt. Ich erinnere hier an die früher mitgeteilte Tatsache, daß auch die Eingeborenen anfangs Schwierigkeiten haben, den Harzfluß in Gang zu bringen, daß dieser oft nach 5—6 Monaten noch nicht eingetreten ist, daß sie das zuerst ausfließende Harz gar nicht einsammeln und daß sie an den zutage liegenden Wurzeln Kreuzschnitte anbringen, um den Baum zu reizen. Besonders bedeutungsvoll scheint mir in dieser Beziehung eine kurze Bemerkung Tschirchs zu sein[12]) der zufolge der Sammler (Tapper) den verwundeten Stamm mit dem Heft des zum Verwunden dienenden Messers klopft. Durch dieses Klopfen wird das Cambium in viel stärkerem und ausgedehnterem Maße geschädigt und gereizt als durch Schnittwunden allein, und es erscheint mir daher sehr wahrscheinlich, daß das Klopfen für die Harzbildung unerläßlich ist, wodurch die Mißerfolge beim bloßen Anschneiden leicht erklärt werden könnten. Da die Hauptmasse des Harzes aus einem Ester des Coniferylalkohols besteht, so spielt bei seiner Entstehung jedenfalls eine heftige Reizung des Cambiums, das ja höchstwahrscheinlich Verbindungen des Coniferylalkohols enthält, eine wichtige Rolle. Dafür spricht auch die früher mitgeteilte Tatsache, daß geharzte Bäume nur ein Drittel bis ein Viertel des Stammdurchmessers unverletzter Bäume erreichen und längstens im 19. oder 20. Lebensjahre eingehen. Die Harzung greift also den Baum und ganz besonders sein Cambium sehr stark an.

Als wichtigste Tatsachen können aus diesen Angaben etwa folgende herausgehoben werden:

1. Die Sumatrabenzoe stammt von mindestens zwei verschiedenen Bäumen, Styrax Benzoin Dryand. und Styrax sumatranus J. J. Smith. wahrscheinlich noch von einer dritten Art. Beide werden in Westsumatra in großer Ausdehnung angebaut und geharzt.

2. Bei kräftigen, gesunden Bäumen scheint die Anbringung von Schnittwunden nicht zu genügen, um die Harzbildung in Gang zu bringen. Wahrscheinlich muß das Cambium außerdem noch durch Klopfen der Rinde geschädigt werden. Die Eingeborenen bemühen sich außerdem noch, den Baum anfangs durch Schnitte an den zutage liegenden Wurzeln zu reizen. Das zuerst ausfließende Harz ist amorph und unansehnlich, wird für wertlos gehalten und beseitigt. Erst später tritt kristallinisches, milchweißes Harz aus, das gesammelt wird.

3. Beim Sammeln wird innerhalb je 3 Monaten zuerst eine weiße, rindenfreie Schicht abgenommen, später eine inzwischen nachgedunkelte, rindenhaltige und zuletzt eine ganz dunkel gewordene, rindenreiche.

4. Aus diesen drei Sorten wird in den Hafenplätzen die Mandelbenzoe in der Art erzeugt, daß sie in kleine Stücke zerhackt und in verschiedenen Mengenverhältnissen in Kisten eingestampft wird.

5. Der Harzfluß ist für den Baum sehr schädlich, vermindert sein Dickenwachstum beträchtlich und richtet ihn vorzeitig zugrunde.

---

[12]) Tschirchs Handb. d. Pharmakognosie, III. Band, II. Abteilung. Seite 1021, 3. Zeile von oben (leider ohne Quellenangabe).

II. Das Benzoevorharz.

Das frisch angekommene Harz war in einem zylindrischen Glas als ein einziges zusammenhängendes Stück eingeschlossen, aus dem es ziemlich leicht, ohne am Glase zu kleben, langsam herausgezogen werden konnte. Es ist undurchsichtig, ganz blaßgrau bis rötlichgelblich (annähernd 128 D[13]), von $\frac{08\ fc}{08,\ 34,\ 44}$ bis $\frac{08\ fd}{08,\ 32,\ 54}$[14]). Es riecht schwach, aber deutlich rein vanilleartig. Es ist hart, sehr spröde, wird schon bei 60° weich, zähe, klebt infolge Wassergehaltes nicht an der Haut, sondern löst sich fast wie Paraffin leicht ab. Dünne Splitter erscheinen unter dem Mikroskop ganz amorph und mit zahlreichen Blasenräumen durchsetzt, ähnlich wie Wasserharz, etwas wässerige Flüssigkeit enthaltend. Die Blasenräume sind größtenteils kugelig, manchmal platt gedrückt oder etwas gestreckt, von 2 μ bis 1 mm, selten 2 mm groß, so daß viele schon mit freiem Auge sichtbar sind. Sie sind die Ursache der Undurchsichtigkeit, durch welche das Harz auch äußerlich wie Wasserharz aussieht. Außerdem enthält es zahlreiche, ganz kleine, meist braune Gewebereste. Nach vielmonatigem Liegen bildet sich äußerlich durch Wasserverlust eine dunklere, glasige, durchsichtige Kruste, die allmählich immer dicker wird und in der die Gewebereste deutlich sichtbar sind. Sie ist rötlichgelbbraun etwa wie 103[13]) oder $\frac{13\ mg}{13,\ 08,\ 77}$[14]).

Das Harz ist in Alkohol und Aceton leicht und (bis auf die mechanischen Beimengungen) vollständig löslich. Die Lösung rötet Lackmuspapier deutlich. Äther löst den größten Teil, läßt jedoch einen fast weißen, käsig flockigen Anteil ungelöst. Benzol löst beträchtlich weniger, der ungelöste Anteil ist weich, schmierig. In Eisessig löst sich das Harz leicht in der Kälte fast farblos, die Lösung wird aber nach 24 Stunden dunkel kirschrot. In 70%iger Essigsäure löst sich in der Kälte anscheinend nichts, beim Kochen nur sehr wenig. In Schwefelkohlenstoff erweicht und zerfließt es und ein Teil löst sich farblos auf. Die alkoholische Lösung gibt mit Eisenchlorid die gleiche Grünfärbung wie gewöhnliche Sumatrabenzoe. Auch gegen konzentrierte Schwefelsäure und gegen Phloroglucin-Salzsäure verhält es sich wie Sumatrabenzoe. Es färbt und löst sich in ersterer mit tiefroter Farbe (27)[13]) und wird durch letztere violettrot gefärbt (561)[13]). In Kalilauge ist es mit gelber Farbe ohne Rückstand leicht in der Kälte löslich. Beim Lösen in 15%iger oder stärkerer Natronlauge entsteht eine ebenso gefärbte, durch weiße Flocken stark getrübte Lösung, die durch starkes Verdünnen mit Wasser klar wird, aber nach längerem Stehen wieder einen weißen Niederschlag fallen läßt. Es scheint also ein unlösliches Natriumsalz einer Benzoresinolsäure zu entstehen.

Trocken erhitzt schmilzt das Harz leicht unter Prasseln und Entwicklung von Wasserdampf. Im Röhrchen verdichtet sich oben

---

[13]) Farbennummer im Code des Couleurs von P. Klincksieck, Paris 1908.

[14]) Farbenbezeichnung nach Ostwalds Farbenatlas.

Wasser, darunter setzen sich Kristalle von Benzoesäure ab. Sowohl das ursprüngliche Harz wie diese Kristalle geben bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat oder Kaliumbichromat keinen Benzaldehyd. Es ist also keine Zimtsäure vorhanden.

Das Harz wird wie die Siambenzoe[15]) bei langem Stehen in der Wärme gelb, rötlichgelb, braunrot und schließlich rotbraun. Der fast farblose Verdunstungsrückstand braucht hierzu bei 50° C etwa 40 Tage, bei gewöhnlicher Sommerwärme 4—5 Monate.

Da das Harz ganz dicht mit Hohlräumen durchsetzt ist, die noch teilweise mit wässeriger Flüssigkeit gefüllt sind, kann die Frage aufgeworfen werden, ob es in diesem Zustande aus dem Baume fließt oder ob es nicht von den Eingeborenen durch Kochen mit Wasser in eine Art Wasserharz verwandelt worden ist. Herr Direktor K. Heyne war so liebenswürdig, mir auf eine besondere Anfrage mitzuteilen, daß das Harz unverändert vom Baume gesammelt und in keiner Weise nachbehandelt worden ist.

Man kann somit zusammenfassend sagen, daß etwa acht Tage nach der Verwundung ein reichlich mit wässerigem Zellsaft durchsetztes, ganz amorphes Harz ausfließt, das durch freie Benzoesäure sauer ist, keine Zimtsäure enthält und in dem man nach seinen chemischen Reaktionen ein Coniferylbenzoat, dessen phenolische Hydroxylgruppe unvertreten ist, sowie eine Benzoresinolsäure vermuten kann. Die Ergebnisse der genaueren Untersuchung, die im Gange ist, werden später mitgeteilt werden.

III. Siambenzoe.

Trotz zahlreicher Beobachtungen ist die Frage nach der Abstammung der Siambenzoe noch ungeklärt. Es werden jetzt gewöhnlich zwei Bäume als Stammpflanzen genannt, nämlich Styrax tonkinense (Pierre) Craib und Styrax benzoides Craib. Von letzterem Baume berichtet jedoch Kerr schon 1912[16]), daß die von ihm stammende, bei Chijeng-mai[17]) auf dem Berge Sutep[18]) gesammelte Benzoe nicht ausgeführt, sondern größtenteils mit Schweinefett vermengt von den Eingeborenen als Haarsalbe verwendet wird. Später (1923) hat Cardot, Leiter der Wissenschaftlichen Abteilung des Landwirtschaftsamtes Indochinas angegeben, daß Styrax benzoides nur aus Chijeng-mai bekannt sei und ein der Benzoe zwar ähnliches, aber nicht gleiches Harz liefere, das bis jetzt nicht ausgeführt werde[19]). Dieser Baum scheint also für die Abstammung der Siambenzoe des Handels nicht in Betracht zu kommen. Es bleibt somit für diese Benzoe als Stammpflanze nur Styrax tonkinense. Nach

---

[15]) Fr. Reinitzer, Archiv d. Pharm., 252, 343 (1914); 259, 62 (1920); Archiv d. Pharm. u. Berichte d. Deutsch. Pharm. Ges. 4, (1925).

[16]) Kew Bulletin 1912, Nr. 9, Seite 391.

[17]) Auch Muang-mai. Chieng oder Muang ist malayisch Stadt, also Stadt Mai.

[18]) Doi Sutep; Doi malayisch = Berg.

[19]) Note sur le Benjoin d'Indochine, dit Benjoin de Siam, Publications de l'Agence économique de l'Indochine, Paris 1923.

Chevalier[20]) kommt dieser Baum in Laos, Tonkin und Nordanam sehr häufig vor und geht nach Süden über die Breite von Huee nicht hinaus. Er hat ihn häufig beobachtet und bisweilen ziemlich reine Bestände an Stelle alter Kulturen der Eingeborenen (rays) angetroffen. Er findet sich bis zu einer Höhe von 1500 m, steigt aber auch bis in die Niederung des Deltas des Roten Flusses (Song-kai) herab. In Tonkin führt er den Namen Bodee, in Laos Nhan oder Koh-nhan. In den Bannwäldern und den freigegebenen Schlagwäldern der mittleren Höhenlage ist er ziemlich gemein und seine Nutzung ist behördlich geregelt. Sein Holz wird in Indochina in ziemlich großem Umfang zur Erzeugung von Zündhölzchen, Zündholzschachteln und Cementfässern verwendet. Chevalier teilt nun sehr ausführlich und bestimmt mit, daß dieser Baum in Tonkin und Nordanam beim Anschneiden keine Benzoe gibt. Er stellte in den Bannwäldern der Provinz Phu-tho fest, daß angeschnittene Bodeebäume entweder gar nichts ausfließen ließen oder so wenig, daß es unmöglich war festzustellen, ob dies Benzoe ist. Auch die Einsammlung von Proben durch den Forstdienst von Anam zeitigte das gleiche Ergebnis. Ebenso eine Umfrage, die Chevalier selbst, sein Präparator Fleury, sowie der damalige Leiter des Forstdienstes von Anam, Guibier, veranstalteten. Chevalier versichert, daß ihm diese Feststellung noch von vielen anderen Personen, die er darüber befragt hat, bestätigt worden ist. Der in Laos, dem Hauptgewinnungsgebiet der Siambenzoe, das dort nach Leutnant Roux in einer Höhe von 1200—1500 m liegt, vorkommende Nhambaum wird nun gewöhnlich für völlig gleich gehalten mit dem eben besprochenen Bodee, und es entsteht somit die Frage, warum dieser Baum in Laos Benzoeharz liefert, in Tonkin aber nicht. Chevalier schrieb daher noch 1919[21]), daß diese zwei Bäume verschieden seien und man sich hüten müsse, sie zu verwechseln. Später (1924)[22]) erörterte er jedoch die Möglichkeit, daß es sich auch um verschiedene Varietäten derselben Art, vielleicht um physiologische Rassen (also äußerlich ganz gleich aussehende Pflanzenformen) handeln könnte, oder daß das sehr verschiedene Klima der beiden Gegenden, insbesondere der sehr verschiedene Grad der Luftfeuchtigkeit die Ursache des ganz verschiedenen Verhaltens bei der Harzung sein könnten. Er hält es nunmehr für sehr wahrscheinlich (aber nicht erwiesen), daß die Siambenzoe ausschließlich von jenem Styrax tonkinense stammt, der in einer Höhenlage von 1200—1500 m vorkommt. Auf diese ungeklärten Verhältnisse wird nun ein neues Licht durch Mitteilungen geworfen, welche der Leiter der Zweigniederlassung des alten französischen Geschäftshauses Chiris in Tonkin, Louis Drouet, gemacht hat[23]). Der Einkäufer Jullien des Geschäftshauses Chiris in Tonkin lebt

[20]) Chevalier, L'origine du benjoin d'Indochine. Rev. bot. appliquée et d'agricult. colon. Paris 1924. Auch in: La parfumerie moderne, Nice 1924, Seite 75—78.

[21]) Premier Inventaire des Bois du Tonkin (1919).

[22]) a. a. O.

[23]) Les Parfums de France, 1924, Seite 209, und Bericht von Schimmel und Komp. 1925, Seite 112.

seit langem in der Nähe der Gewinnungsorte der Siambenzoe, spricht laotisch und steht mit den Laos in lebhafter Geschäftsverbindung. Man kann somit annehmen, daß die Angaben seines Vorgesetzten *Drouet* die verläßlichsten und besten Berichte darstellen, die bis jetzt über diesen Gegenstand nach Europa gekommen sind. Aus diesem Bericht scheinen mir einige Stellen besonders bemerkenswert zu sein, die ich hier wörtlich wiedergeben will. Sie lauten:

„In vielen Dörfern, in denen Benzoebäume sehr zahlreich sind, verstehen sich die Eingeborenen *nicht* auf die Harzung, die ganz besondere Kunstgriffe sowie die Kenntnis des Einflusses des Mondes auf die günstigste Zeit der Harzung zu erfordern scheint. Am Lande, wo die Kunst des Harzens gut bekannt ist, bestehen darüber geheimgehaltene Vorschriften, die von Familie zu Familie überliefert werden. Die Arbeit wird *für jeden einzelnen Baum* (!) durch mehr oder weniger drollige, kabbalistische Gebräuche eingeleitet. Wie man auch über den Wert dieser Gebräuche und Erfahrungen denken mag, so ist doch sicher, daß in zahlreichen Dörfern und selbst in der Nähe des Mittelpunktes der Erzeugung sich die unerfahrenen Eingeborenen, sobald sie erkannt haben, daß ihnen ihr Versuch der Harzung nur viel Mühe, aber keinen Nutzen bringt, gezwungen sehen, die Eingeweihten um ihre Mithilfe zu bitten, um aus ihren Benzoebäumen Nutzen ziehen zu können."

Aus diesen Angaben geht zunächst die sehr wichtige Tatsache hervor, daß der Benzoebaum auch in Laos selbst *kein Harz* liefert, *wenn die Harzung nicht richtig ausgeführt wird*, daß also der Erfolg weder von der Höhenlage oder vom Klima, noch von einer bestimmten Rasse abhängen kann. Da nun auch bei der Sumatrabenzoe, wie ich früher ausgeführt habe, das Anschneiden allein für die Harzentstehung nicht genügt, so scheint ganz allgemein bei den Benzoebäumen noch eine zweite Bedingung dafür erfüllt werden zu müssen. Vielleicht handelt es sich darum, daß die Rinde auf den zu verwundenden Stellen längere Zeit vor dem Anschneiden geklopft werden muß. Etwas Ähnliches geschieht ja auch bei der Gewinnung des Storax und des Perubalsams. Dafür würde eine Mitteilung *Schomburgks* aus dem Jahre 1862 sprechen, derzufolge die Rinde so verwundet, vielleicht weichgeklopft wird, daß sich das Harz zwischen sie und das Holz ergießt und dort erhärtet. *Schomburgk* war damals Konsul in Bangkok und hat das Erzeugungsgebiet nicht selbst besucht. Seine Mitteilung ist also nicht ganz verläßlich. Es könnte aber auch die bei der Sumatrabenzoe mitgeteilte Vermutung *Greshoffs*, daß zum Anschneiden noch eine Ansteckung hinzukommen muß, richtig sein. Die von den eingeweihten Laos bei der Harzung angewendeten Gebräuche können so geartet sein, daß durch sie unbewußt eine Ansteckung durch Pilze begünstigt oder geradezu herbeigeführt wird. Diese Erwägungen veranlaßten mich, die Holz- und Rindenteilchen, die ich von meinen Untersuchungen der Siambenzoe habe, näher zu untersuchen. Dabei ergab sich die überraschende Tatsache, daß in diesen Gewebeteilchen ziemlich häufig Hyphen und Sporen von zwei verschiedenen Pilzen zu finden sind. Es kommen darin derbe, braune Hyphen und braune, dreizellige

Sporen vor und zarte, farblose Hyphen nebst einzelligen, farblosen Sporen. Wenn diese Pilze bei der Harzbildung beteiligt wären, müßten sie wohl Zerstörungen des Gewebes veranlassen, die ich aber bis jetzt nicht finden konnte, vielleicht deswegen, weil mir zwar sehr viel Rinde, aber nur sehr wenig Holzteilchen zur Verfügung stehen. Eine eingehendere Untersuchung wird diese Frage noch zu lösen haben.

Es erscheint also ziemlich wahrscheinlich, daß bei der Entstehung sowohl der Siam- wie der Sumatrabenzoe Pilze eine wesentliche Rolle spielen. Diese Annahme würde das gelegentliche völlige Versagen der Harzung ganz ungezwungen erklären. Die Wirkung der holzzerstörenden Pilze auf die Zellwand gibt ein verwendbares Vorbild dafür, wie die Pilze die Harzbildung veranlassen könnten. Viele holzzerstörende Pilze lösen und verbrauchen die Kohlenhydrate der Zellwände und lassen das Lignin zurück, in dem der Coniferylalkohol oder eine ihm nahestehende Verbindung den Hauptbestandteil bildet. In ähnlicher Weise kann man sich die Einwirkung der Pilze auf die im Cambium vorhandenen Bildungsstoffe des Holzes vorstellen, die durch sie unter Zurücklassung von Coniferylbenzoat, das den Hauptbestandteil der Benzoe ausmacht, zerlegt werden müßten. So wie von Tiemann und Haarmann das im Cambialsaft vorkommende Coniferin durch Emulsin in Zucker und kristallisierenden Coniferylalkohol gespalten worden ist, könnte auch in der Baumwunde durch ein von den Pilzen erzeugtes Enzym kristallisiertes Coniferylbenzoat abgespalten werden. Jedenfalls gibt das eine annehmbare und einleuchtende Vorstellung aller bekannten Vorgänge der Harzbildung, auf Grund deren weitere Untersuchungen möglich sind.

Eine Angabe in dem Berichte Louis Drouets über die Benzoegewinnung in Laos bleibt aber immer noch unverständlich. Er berichtet, daß im Juni und Juli die Rinde in Abständen von 15 cm wagrecht eingeschnitten und vom Holze nach oben leicht abgehoben wird. Dann sagt er: „Der sehr flüssige, milchige Balsam tritt unmittelbar aus, füllt die Wunde und breitet sich über die ganze, mit Wunden bedeckte Baumseite aus.“ Danach müßten also aus der frischen Wunde sogleich große Mengen flüssigen Balsams austreten. Das ist sehr auffallend. Wenn diese Mitteilung richtig wäre, müßte das Harz zwischen Rinde und Holz in reichlicher Menge angesammelt sein, entweder in Harzgängen oder im Cambium, das beim Abheben der Rinde zerrissen wird. Die Anwesenheit von Harzgängen ist sehr unwahrscheinlich, da Styrax Benzoin, der die Sumatrabenzoe liefert, keine Harzgänge enthält und da der Baum in Tonkin beim Anschneiden kein Harz gibt. Letztere Tatsache spricht entschieden für die Annahme irgendeiner Vorbehandlung des Baumes in Laos.

Von einem amorphen Vorharz ist bei der Siambenzoe bis jetzt nichts bekanntgeworden. Auch Mandelbenzoe scheint aus ihr nicht mehr erzeugt zu werden. Ob die Harzung den Baum wesentlich schädigt und seine Lebensdauer beträchtlich verkürzt, ist aus den bisher bekannten Berichten nicht sicher erkennbar. Nach Chevalier erreicht der Baum unter natürlichen Verhältnissen ein

Alter von 25—30 Jahren, und nach Drouet wird er in Laos mit 8—10 Jahren reif und dann geharzt. Er wird höchstens 2—3 Jahre ausgebeutet und nach der letzten Harzung, häufig aber schon nach der ersten, gefällt. Der Grund dürfte wohl in dem Versiegen des Harzflusses liegen, was wohl als ein Anzeichen einer Schädigung angesehen werden kann.

Zusammenfassend kann man für die Abstammung und Gewinnung der Siambenzoe folgende wichtige Tatsachen hervorheben:

1. Die in den europäischen Handel gelangende Siambenzoe stammt wahrscheinlich nur von Styrax tonkinense Craib. Sie wird nur im Laosgebiet von Luang-Prabang bis nach Tonkin in einer Höhe von 1200—1500 m gewonnen.

2. Die in Chijeng-mai gesammelte, von Styrax benzoides Craib stammende Benzoe kommt wahrscheinlich nicht in den europäischen Handel.

3. In den tieferen und mittleren Höhenlagen Osttonkins gibt Styrax tonkinense beim Anschneiden kein Harz.

4. Auch im Laosgebiet wird bei unrichtiger Ausführung der Harzung keine Benzoe erhalten. Der Harzfluß muß also offenbar durch besondere Vorgänge bei der Gewinnung herbeigeführt werden, und zwar entweder durch Weichklopfen der Rinde oder Ansteckung durch Pilze, die sich tatsächlich in den Geweberesten des Harzes finden.

Praktisch-pharmazeutischer Teil.

3. G. Bümming:

Über die Prüfung von Arzneimitteln nach den Vorschriften des Ergänzungsbuches 4 des D. Ap. V.

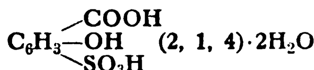
(Mitteilungen aus dem Kontroll-Laboratorium der J. D. Riedel A.-G., Berlin-Britz.)

Eingegangen am 28. April 1926.

Wir werden in dieser Zeitschrift unsere Erfahrungen und Beobachtungen, die wir bei der Prüfung einer Reihe von Arzneimitteln nach den Vorschriften des Ergänzungsbuches zum Arzneibuch für das Deutsche Reich, 4. Ausgabe (D.Ap.V. 4), gemacht haben, in der Folge veröffentlichen. Heute berichten wir über:

1. Acidum Sulfosalicylicum,
2. Aerugo,
3. Agar-Agar,
4. Ammonium persulfuricum,
5. Benzonaphthol.

Acidum sulfosalicylicum.



Mol.-Gew. 254.15.

In einer Abhandlung über die Normung der medizinischen Eisenpräparate in der Pharm. Zeitung 1924, Nr. 30, sagt Herr Professor Paul, München: „Es ist unwissenschaftlich und unwirtschaftlich, ein Präparat von größerem Reinheitsgrade zu benutzen, als es für den betreffenden Zweck erforderlich ist.“ Das beachtet D.Ap.V. 4 bei Sulfosalicylsäure.

Sulfosalicylsäure wird zum Nachweise von Eiweiß im Harn nach Vorschrift des Anhangs des D.A.B. V verwendet und ist deshalb vom D.Ap.V. 4 aufgenommen worden. Es ist daher nicht nötig, daß die Ware rein weiß ist, und es hindert nicht, daß die wässerige Lösung rötlich gefärbt ist. D.Ap.V. 4 sagt daher: weißes bis rötlichgraues Kristallpulver“ und weiter „die wässerige Lösung (1 + 39) darf höchstens schwach rosa gefärbt sein“.

Man geht viel zu weit, wenn man zur Harnanalyse nicht nur ein rein weißes Pulver, sondern auch noch eine farblose 20%ige Lösung verlangt.

Aerugo.

Eine Gehaltsbestimmung schreibt D.Ap.V. 4 nicht vor, ist auch nicht nötig, da D.Ap.V. 4 sagt: „im wesentlichen basisches Kupferacetat wechselnder

Zusammensetzung." Sollte in besonderen Fällen die Bestimmung des Kupfergehaltes erforderlich sein, so führt die gewichtsanalytische Bestimmung als CuO am schnellsten zum Ziele. Man darf jedoch Aerugo nicht durch Glühen direkt in CuO überführen, sondern muß das basische Acetat zunächst durch Abrauchen mit Salpetersäure in das Nitrat umwandeln und dann glühen, da Kupferacetate flüchtig sind. Wir beobachten beim direkten Glühen von Aerugo am Tiegeldeckel ein grünliches Sublimat und fanden weniger CuO als nach vorhergegangener Überführung in das Nitrat.

Agar-Agar.

Über Agar-Agar sagt D.Ap.V. 4: „Kaltes Wasser ist von geringer Wirkung auf das Agar-Agar, letzteres quillt darin nur auf." Das Wort „letzteres" ist hier unverständlich. Im vorangegangenen Satze ist nur von einer Sache die Rede. Man kann nur dann den zweiten Satz mit dem Worte „letzteres" beginnen, wenn im Vordersatze zwei Dinge genannt sind. Es genügt hier, zu sagen: „Agar-Agar quillt in kaltem Wasser auf." Es mag kleinlich erscheinen, daß wir das hier erwähnen. Wir tun es jedoch, weil wir einen klaren Text für ein Arzneibuch für nötig halten. Unklarheiten führen zu unnötigen Auseinandersetzungen. Ein Beispiel dafür ist der Satz unter Aluminium sulfuricum im D.A.B. V: „Die filtrierte wässerige Lösung (1 + 9) muß farblos sein und darf nach Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure weder durch Schwefelwasserstoff verändert (Schwermetalle), noch auf Zusatz einer gleichen Menge $n/_{10}$ Natriumthiosulfatlösung innerhalb 5 Minuten mehr als opalisierend getrübt werden (freie Schwefelsäure)". Wegen der falschen Stellung des Wortes „weder" in diesem Abschnitte trafen im Laufe der Jahre wiederholt Beanstandungen von Aluminiumsulfat ein. Es stellte sich dann heraus, daß man vor der Prüfung auf freie Säure genau nach dem Wortlaute des D.A.B. V mit Salzsäure angesäuert hatte.

Ammonium persulfuricum.

$(NH_4)_2S_2O_8$. Mol.-Gew. 228.22.

Gehalt mindestens 95% Ammoniumpersulfat.

1. D.Ap.V. 4 verlangt, daß beim Glühen von 3 g Ammoniumpersulfat höchstens 0.003 g Rückstand, also 0.1%, hinterbleiben. Diese Anforderung ist zu streng. Häufig enthalten die Handelswaren etwas mehr Glührückstand. Die Beschaffung eines Präparates mit nur 0.1% Glührückstand ist nicht immer möglich. Man sollte etwas mehr zulassen.

2. Den Gehalt an Persulfat läßt D.Ap.V. 4 jodometrisch bestimmen. Die Dauer der Einwirkung auf Jodkalium ist auf „etwa eine halbe Stunde" festgesetzt. Titriert man nach einer halben Stunde, so findet man häufig zu wenig Persulfat.

E. Rupp hat bereits im Jahre 1900 im Archiv d. Pharm. 238, 157, darauf hingewiesen, daß $^1/_2$ Stunde oft noch nicht genügt. Dann tritt nach kurzer Zeit wieder eine Blaufärbung auf und eine weitere Titration bis zur bleibenden

Entfärbung wird nötig. Nach einer Einwirkung von 2 Stunden ist eine Nachtitration nicht nötig. Man erhält bestimmt ein richtiges Resultat.

Benzonaphthol.

Benzoyl-β-Naphthol. $C_6H_5COO . C_{10}H_7$.
Mol.-Gew. 248.1.

Benzonaphthol soll nach dem D.Ap.V. 4 in sechs Teilen heißem Weingeist (D.A.B. V 90 Vol.%) sich vollständig klar lösen. Das ist eine Anforderung, die das reinste Benzonaphthol nicht hält. Mit Mühe gelingt es 1 g Benzonaphthol in etwa 10 ccm, also 8 bis 9 g Weingeist, in der Siedehitze zu lösen. Bei geringer Abkühlung fällt Benzonaphthol aus. Diese Forderung des D.Ap.V. 4, die kein anderes Arzneibuch stellt, sollte bei einer Neuausgabe fallen gelassen werden. In sechs Teilen Weingeist von 96 Vol.% gelingt die Lösung.

Die folgende Prüfung: „Schüttelt man 1 g Benzonaphthol mit 10%iger Natronlauge und filtriert sofort, so darf das Filtrat nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure keine Trübung zeigen", ist zu unbestimmt. Es soll eine Prüfung auf freie Benzoesäure und freies β-Naphthol sein. Beim Schütteln von Benzonaphthol mit 10%iger Natronlauge tritt eine Verseifung ein, die mit der Zeit der Einwirkung fortschreitet. Damit rechnet auch D.Ap.V. 4, da gesagt wird, daß das Filtrat nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure keine Trübung zeigen darf. Es darf also eine Opalescens auftreten. Würde mit keiner Verseifung gerechnet, so müßte es heißen: „Das Filtrat darf auf Zusatz von verdünnter Schwefelsäure nicht verändert werden." Über die Menge der Natronlauge ist nichts gesagt, das ist aber wesentlich. Die Vorschrift des neuen, zehnten, schwedischen Arzneibuches ist bestimmter. Danach wird 1 g Benznaphthol mit einer Mischung von 4 ccm Normal-Natronlauge und 6 ccm Wasser geschüttelt und sofort filtriert. Das Filtrat wird nach dem Übersättigen mit Normal-Schwefelsäure nicht verändert. Diese Vorschrift ist der des D.Ap.V. 4 vorzuziehen.

---

4. Ernst Kraft: Harntrübungen.

(Mitteilung aus dem Chemisch-Bakteriologischen Laboratorium Dr. Ernst & Dr. Erich Kraft, Bad Kissingen.)

Eingegangen am 1. Mai 1926.

Wir haben es hier entweder mit einer normalen oder mit einer pathologischen Trübung zu tun. Normaler Harn wird klar und durchsichtig entleert. Wenn er aber längere Zeit gestanden hat, entsteht eine normale Trübung, d. h. es bildet sich von unten nach oben eine immer größer werdende Wolke, die sogenannte „Nubecula", die sich aus Schleim, Leucocyten

und Epithelien der ableitenden Harnwege zusammensetzt. Im weiblichen Harn tritt diese Erscheinung rascher und umfangreicher zutage, ebenso zur heißen Jahreszeit. Hier kommt noch ein Umstand hinzu: Es bilden sich bald massenhaft Bakterien der verschiedensten Arten. — Wird ein sehr konzentrierter Harn entleert (nach körperlichen Anstrengungen, bei Fieber usw.), so entsteht meist ebenfalls sehr bald Trübung, weil die Harnsalze (Urate, Harnsäure, Oxalate), die in dem körperwarmen Harn gerade noch in Lösung gehalten wurden, sich sofort ausscheiden, wenn der Harn sich abkühlt und einige Zeit gestanden hat. Im Spitzglas scheidet sich in solchen Fällen das sogenannte „Sedimentum lateritium" aus, verschieden gefärbt von Gelb nach Rot hin. Ein solcher Harn wird vom Laien oft ins Laboratorium gebracht, weil er dem Vorgang größere Bedeutung beimißt, und erstaunt ist er, wenn man diese Harnprobe ihm nach dem Erwärmen völlig klar überreicht. — Wird wenig Fleisch und viel Gemüse gegessen, so sinkt die saure Reaktion des Harns, sie nähert sich dem amphoteren Punkte, und ein solch bald trüb werdender Harn läßt nach dem Entleeren rasch Carbonate und Phosphate ausfallen. Diese Trübung verschwindet sofort wieder, wenn man einige Tropfen Säure dem Harn zusetzt.

Jeder Harn unterliegt, wenn er länger als 24 Std. (im Sommer schon nach 8—10 Std.) gestanden, einer Gärung. Es bilden sich große Mengen von Bakterien, und der Harnstoff zerfällt hierbei unter Bildung von Ammoncarbonat. Der Harn reagiert dann alkalisch, seine Farbe wird blasser, er entwickelt einen penetranturinösen Geruch, und im Sediment findet man Kalkphosphat, Tripelphosphat, Dicalciumphosphat, Ammonphosphat und Ammonurat.

Pathologische Trübungen sind natürlich viel bedeutungsvoller und erfordern größere Beachtung. Bei der sogenannten „Phosphaturie" wird ein trüber Harn direkt aus der Blase entleert. Wir dürfen nur dann von einer pathologischen Phosphaturie sprechen, wenn erstens der Harn durch Phosphate getrübt entleert wird, und wenn wir zweitens bei der quantitativen Bestimmung der Phosphorsäure im 24-Std.-Harn tatsächlich mehr als 2.5 pro mille Phosphorsäure finden. Unter dem Einfluß gewisser Bakterien, z. B. B. Proteus vulgaris, wird hier der Harn in der Blase alkalisch, er wird infolgedessen trüb, und die Phosphate fallen sofort in größeren oder kleineren Mengen aus. Ich betone aber nochmals, daß der Vorgang nicht pathologisch ist, wenn die alkalische Reaktion des Harns und das Ausfallen der Phosphate eine Folge von Gebrauch von Carbonaten, reichlicher vegetabilischer Kost, alkalischen Mineralwässern usw. ist. Wir haben es hier zum Unterschied von der bakteriellen mit einer alimentären Phosphaturie zu tun. — Mikroskopisch findet man bei ersterer das Tripelphosphat in sehr reichlicher Menge vor, während man bei der alimentären Form weit mehr amorphe Erdphosphate sieht. — Bei der „Calcariurie" wird der Harn meist ebenfalls trüb entleert; er enthält hier so große Mengen Kalksalze, daß diese nicht in Lösung bleiben können. Der Harn zeigt dann oft ein irisierendes, lichtbrechendes Häutchen.

Eine weitere phatologische Trübung haben wir bei der Cystitis (eitrigen Blasenentzündung) und bei der Pyelitis (eitrigen Nierenbeckenentzündung). Da bei ersterer der Eitergehalt größer ist, sieht auch der Harn entsprechend trüber aus und wird sofort trüb entleert. Auch der Blutgehalt bei Pyelitis bedingt die Trübung des Harns. Hier spielen B. Coli, Staphylo- und Streptokokken eine bedeutende Rolle. — Bei der Gonorrhöe haben wir ebenfalls einen mehr oder weniger trüben Harn vor uns, und wir werden hier im Trippereiter und in den Urethralfäden nach Gonokokken fahnden, während wir in dem mehr oder weniger trüben Harn bei tuberkulösen Nieren- oder Blasenleiden den Kochschen Tuberkelbazillus nachzuweisen suchen. — Bei der Vaginitis (Entzündung der Scheide) wird die Trübung des Harns um so stärker sein, je größer der Eitergehalt ist. Ist die Vaginitis gonorrhöischen Ursprungs, ist natürlich nach Gonokokken zu fahnden.

Zwischen beiden Gruppen steht die „Bacteriurie". Hier werden in dem ganz frischen Harn, ohne daß derselbe Eiter enthält, Bakterien in solchen Mengen nachgewiesen, daß der ganze Harn stark trüb erscheint. Wenn man ihn schüttelt, zeigt er eine eigentümliche, wellenförmige Bewegung. Die Reaktion ist meist sauer, selten alkalisch. Färbt man ein Präparat, so findet man B. Coli, hin und wieder Sarcine, dann Staphylo- und Streptokokken, ohne daß man aber irgendeine Entzündung der Blase oder der Harnröhre konstatieren könnte. Der betreffende Patient klagt über nichts und kommt gewöhnlich nur ins Laboratorium, weil ihn der stechend fäkulente Geruch beängstigt hat. Meist handelt es sich um neurasthenische, nervöse, überarbeitete Menschen.

Um sich über die Harntrübungen schnell zu orientieren, beachte man folgendes:

1. Man erwärmt den trüben Harn im Reagenzglase; klärt er sich hierbei völlig auf, so handelt es sich nur um harnsaure Salze, klärt er sich nur zum Teil, so war die Trübung außer von den Salzen noch durch andere Beimischungen bedingt.

2. Wenn beim Erwärmen die Trübung statt zu verschwinden noch zunimmt, so setzt man wenige Tropfen verdünnte Essigsäure hinzu. Tritt jetzt eine völlige oder doch teilweise Klärung ein, so waren größere Mengen Phosphate vorhanden, wird gleichzeitig Kohlensäure entwickelt, so waren auch Carbonate zugegen.

3. Tritt auf den Essigsäurezusatz keine Klärung ein, wohl aber auf einen weiteren Zusatz von Salzsäure, so war die Trübung durch oxalsauren Kalk hervorgerufen.

4. Ist nach 1—3 keine Aufhellung erzielt, so versetze man eine neue Harnprobe mit Kalilauge. Erfolgt sofortige Aufklärung, so war kristallinische Harnsäure Schuld der Trübung.

5. Erfolgt auf Kalilaugenzusatz keine Klärung, sondern bildet sich dabei ein gelatinöses Gerinnsel, das sich beim Erwärmen zusammenballt, so dürfte Eiter die Trübung hervorgerufen haben.

6. Erhitzt man den mit Kalilauge versetzten Harn stark und färben sich die dabei ausfallenden Phosphate — namentlich beim späteren Erkalten des Harns schön ersichtlich — rot, so war Blutfarbstoff ein Grund der Harntrübung.

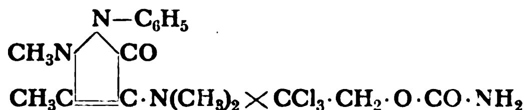
7. Ist nach 1—6 keine Aufhellung erfolgt, so dürften Bakterien die Trübung hervorgerufen haben.

8. Auch auf eventuellen Fett- und Chylusgehalt sei kurz hingewiesen.

Willy Wobbe: Neue Arzneimittel.

Compral.

Unter dem als Warenzeichen geschützten Namen Compral bringen die Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. in Leverkusen am Rhein ein neues schmerzstillendes Mittel in den Verkehr, das sich chemisch als eine molekulare Verbindung aus Pyramidon und Voluntal darstellt.



Eigenschaften: Compral besteht aus einem weißen, bitter schmeckendem Kristallpulver, das sich leicht in organischen Lösungsmitteln, wie Weingeist, Äther, Aceton und Essigäther, löst. Sein Schmelzpunkt liegt bei 75—76°.

Erkennungsproben: Wird Compral mit Natronlauge erwärmt, so entwickeln sich rotes Lackmuspapier bläuende Dämpfe. Wird das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten mit Salpetersäure angesäuert, so entweicht Kohlensäure unter gleichzeitiger Blaufärbung der Flüssigkeit. Silbernitratlösung ruft einen weißen, käsigen Niederschlag hervor, der in Ammoniakflüssigkeit löslich ist.

Wird Compral (1.0) mit Wasser (20 ccm) geschüttelt, so färbt sich das Filtrat auf Zusatz von Ferrichloridlösung oder salpetriger Säure blau.

Prüfung und Gehaltsbestimmung: Das Filtrat einer wässerigen Ausschüttelung (0.5 + 25), das gegen rotes Lackmuspapier schwach alkalisch wirkt, darf weder durch Schwefelwasserstoffwasser noch durch Bariumnitratlösung verändert werden.

Compral (0.2) muß sich in 2 ccm Schwefelsäure ohne Färbung auflösen.

Compral (0.2) darf beim Veraschen einen wägbaren Rückstand nicht hinterlassen.

0.5 Compral werden in 50 ccm Weingeist gelöst und in der Siedehitze mit einer alkoholischen 1,4%igen Methylpikrinsäurelösung gemischt. Das sich beim Erkalten ausscheidende Methylpikrat des Pyramidons wird eine halbe

Stunde lang in Eis gekühlt, gesammelt und im Goochtiegel abgesaugt. Nach fünfmaligem Nachwaschen mit je 5 ccm eiskaltem Alkohol wird bei 100° bis zur Gewichtsbeständigkeit getrocknet. 474 Teile Methylpikrat entsprechen 231 Teilen Pyramidon, es müssen mithin 1.02 Pikrat erhalten werden.

0.5 Compral werden mit 50 ccm 15%iger methylalkoholischer Kalilauge vier Stunden lang am Rückflußkühler gekocht, dann mit verdünnter Salpetersäure angesäuert und mit 50 ccm $n/_{10}$ Silbernitratlösung versetzt. Nach Zusatz von 5 ccm 10%iger chlorfreier Natriumnitritlösung wird eine Viertelstunde gekocht und nach dem Erkalten mit $n/_{10}$ Ammoniumrhodanidlösung zurücktitriert.

1 ccm Silbernitratlösung = 0.006 417 Voluntal.

Das Natriumnitrit soll das Pyramidon zerstören, so daß es keine störende Eisenreaktion gibt.

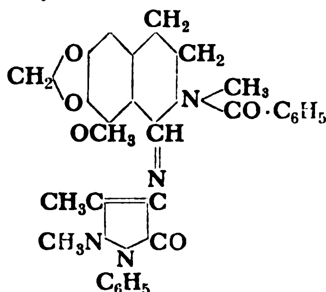
Heilanzeigen: Compral soll bei Schmerzen aller Art, so Neuralgien, Ischias, Migräne, auch lancinierenden tabischen Schmerzen, Kopfschmerz jeder Art, Grippe, Wundschmerzen und dergleichen angewendet werden. Auch zur Bekämpfung von Juckreiz und Schmerzen bei gewissen Augenerkrankungen ist es angezeigt.

Dosierung und Darreichung: Compral wird in Gaben von 0.5—1.0 (1—2 Tabletten) nötigenfalls mehrmals am Tage gegeben.

Aufbewahrung: Vor Licht geschützt.

Styptopyrin.

Styptopyrin ist die warenzeichenrechtlich geschützte Bezeichnung, unter welcher die Firma Dr. Karl Thomä, Chemische Fabrik, in Winnenden (Württemberg), ein neues Haemostypticum in den Handel bringt. Chemisch ist Styptopyrin als Verbindung von Cotarnin mit Amidoantipyrin aufzufassen.



Eigenschaften: Styptopyrin besteht aus schwach gelben Kristallnadeln ohne Geruch und Geschmack. In Wasser und in Äther ist es kaum löslich, dagegen sehr leicht in Weingeist (1 : 1). Sein Schmelzpunkt liegt bei 157°.

Erkennungsproben: Wird die Lösung von 0.1 Styptopyrin in 3 ccm Salzsäure erwärmt und mit Wasser verdünnt, so scheiden sich Kristalle von Benzoylcotarnin aus.

Wird die salzsaure Lösung mit Ammoniakflüssigkeit neutralisiert, so färbt sich das Filtrat durch einen Tropfen Ferrichloridlösung tief carminrot.

Heilanzeigen: Styptopyrin ist angezeigt bei Menstrual- und Puerperalblutungen.

Dosierung und Darreichung: Das Mittel wird in Gaben von 0.15 (Tabletten) dreimal täglich gegeben.

Aufbewahrung: Vorsichtig.

Willy Wobbe: Spezialitäten und Geheimmittel.

Acarisin

der Firma Atarost G. m. b. H. in Rostock (Mecklenburg) ist ein Räudemittel für Tiere. Es besteht aus Salicylsäuremethylester und Perubalsam in spirituösem Lösungsmittel.

Adrenal-Inhalasan

der Firma Deutsche Inhalasan G.m.b.H. in Stuttgart, ist, wie der Name bereits verrät, ein Einatmungsmittel das bei Asthma bronchiale, Bronchialkatarrhen usw. Anwendung finden soll. Nach den Angaben der Firma enthält es Adrenalin, Novocain und Kaliumsulfat.

Aortalgin

der Byk-Guldenwerke Chemische Fabrik Aktiengesellschaft, Berlin NW 7, ist ein Mittel zur Bekämpfung schmerzhafter Erkrankungen der Aorta sowie angiospastischer Zustände. Es besteht aus darmlöslichen Leimkapseln, deren jede 0.02 Natrium nitrosum und 0.21 Natrium jodatum enthält.

Arteriotonin und Arteriotonin V

der Firma Sagitta-Werk G. m. b. H., München SW 2, sind Mittel zur Behandlung bzw. Verhütung der Arterioskerose, und zwar ist unter Arteriotonin das Behandlungsmittel und unter Arteriotonin V das Vorbeugungsmittel zu verstehen. Beide Formen bestehen aus Pulver, das messerspitzenweise genommen werden soll.

Über die Zusammensetzung sagt die Firma: „In gewissem Mengenverhältnis zueinander stehende Mikrodosen von: Calc. lact., Natr. phosph., Natr. citric. p., Magn. phosph., Kal. brom., Ammon. brom., Calc. glyc. phosph., Natr. chlorat., Natr. silic."

Atochinol

der Ciba G. m. b. H., Berlin W 35, sind mit Zucker überzogene Tabletten, die im Stück 0.25 des Allylesters der Phenylcinchoninsäure ent-

halten. Das Präparat soll als schmerzstillendes Mittel bei akuter und chronischer Gicht, Ischias, rheumatischen Erkrankungen, auch bei entzündlichen Katarrhen der oberen Luftwege angewendet werden.

Außerdem kommt eine 20 %ige Salbe in den Handel.

Bismin-Wittkop

der Firma Dr. Wittkop & Co., Chemische Fabrik, Münster i. W., ist ein Mittel gegen Syphilis, das unter die Haut gespritzt werden soll. Es handelt sich um eine Aufschwemmung von „Jod-Wismut-Chinin von höchster Reinheit" in lecithiniertem und cholesteriniertem Öl.

Ektobrom

der Chemischen Fabrik Güstrow Aktiengesellschaft in Güstrow in Mecklenburg ist eine isotonische Calorose-Lösung, die 10 % Natriumbromid enthält. Das Mittel soll gegen Dermatosen aller Art, Ekzem, Erythem, Schuppenflechte usw. als Einspritzung unter die Haut angewendet werden.

Erysiptin

der Firma Chemische Fabrik Hugo Sternberg in Dresden soll ein Mittel gegen Erysipel sein. Über seine Zusammensetzung sagt die Firma, daß es „hauptsächlich aus Terpentinöl, 6 %iger Carbolsäure, Ichthyol mit einem Zusatz von Jodtinktur" bestehe.

Eunerpan

der Eunerpan-Gesellschaft Dr. Oswald & Co. in Dessau ist ein gegen nervöse Störungen, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Arbeitsunlust, Unterernährung angekündigtes Mittel, das „seit Jahren ärztlich erprobt" sein soll. Über die Zusammensetzung werden in den Ankündigungen keine Angaben gemacht.

Gastuberin

der Firma Basol-Werk, Fabrik chemisch-pharmazeutischer Präparate in Gießen, ist ein flüssiges Mittel, das bei allen Erkrankungen der Atmungsorgane, Asthma, Tuberkulose, „kaffeelöffel- oder teelöffelweise" angewendet werden soll. Nach Angabe der Firma besteht es aus einer „5 %igen Lösung des Kalisalzes einer Guajacolsulfosäure und den Reaktionsprodukten von Siambenzoe mit 2 % Thymol und Natriumbenzoat und Oxybenzoat".

Impra-Grippe-Pillen

des Institutes für Microbiologie in Saarbrücken bestehen nach Angabe der Firma aus sorgfältig sterilisierten und nach einem besonderen Verfahren aufgeschlossenen, getrockneten Reinkulturen von Grippeerregern verschiedener Herkunft, getrockneter gereinigter Ochsengalle und Süßholzwurzelpulver. Die Pillen sind mit Talk bestreut.

Kettersalbe Dr. med. Schmidt,

Unguentum Ketteri, des Basol-Werkes, Fabrik chemisch-pharmazeutischer Präparate in Gießen, soll bei Brandwunden, Hautabschürfungen und Wunden aller Art Anwendung finden. Nach den Angaben der darstellenden Firma enthält die Salbe Diaminomethylacridiniumhydrochlorid, Orthoborsäure, Zinkoxyd in einer Salbengrundlage bestehend aus einer „Vaselinkomposition".

Northovan

der Firma Dr. Neumann & Co., Chemische Fabrik G. m. b. H. in Berlin-Adlershof, ist eine Lösung von Natriumorthovanadinat, die 1.66% an Salz enthält. Die 3 ccm fassenden Ampullen enthalten demgemäß 0.05. Die Lösung soll gegen Syphilis angewendet werden.

Perthisal

der Firma Chemische Fabriken Dr. Joachim Wiernik & Co., Aktiengesellschaft, in Berlin-Waidmannslust, Cottbus, Hamburg und Danzig, ist ein Schwefelpräparat, das bei chronischen und subchronischen Arthritiden, Muskelrheumatismus, Ischias und dergleichen angewendet werden soll, und zwar percutan. Der Schwefel ist zu diesem Zweck lipoidlöslich gemacht. Um Perthisal, „das an sich", wie die darstellende Firma schreibt, „im wesentlichen eine Lösung von Schwefel als Emulsionskolloid darstellt", für Einreibungen leichter anwendbar zu machen, ist es in die Form einer Salbe gebracht und zur Geruchsverbesserung aromatisiert worden.

Polyphlogin

der Firma Gran Chemisch-pharmazeutische Produkte G. m. b. H. in Berlin W 10 ist Phenylchinolincarbonsäure in Tablettenform. Jede Tablette enthält 0.5 wirksame Substanz.

Solgen

der Firma Gerhard F. Schmidt G. m. b. H., München 27, ist ein Hustensirup, der auch bei Grippe und Keuchhusten sowie allen Erkrankungen der Atmungsorgane anzuwenden empfohlen wird. Als wirksame Bestandteile enthält Solgen nach Angaben der Firma „Chinin in gelöster Form, Calcium- und Kaliumsulfoguajacolat".

Steroform

der Firma „Pharmasal" chemisch-pharmazeutische Fabrik G. m. b. H. in Hannover wird als „das unentbehrliche Spezialmittel für die persönliche hygienische Körperpflege der Dame" angekündigt. Über seine Eigenschaften sagt die Firma wörtlich: „Seiner chemischen Konstitution nach ist ‚Steroform' ein Halogen-Sapo-Thymol (sic! Berichterstatter) mit indifferenten Zusätzen" usw.

Tasch

„Tuberkel-Antigen-Scheitlin" der Vertriebsgesellschaft der Tasch Aktiengesellschaft Apotheker F. Ziethen & C. Schwarzmann in München ist, wie es in den Ankündigungen heißt, „das perorale Specificum bei Tuberkulose und ein biologisches Präparat, um aktive und passive Immunisierung zu erzielen, und zwar per os". Das in Tablettenform — Gewicht bzw. Gehalt der Tabletten werden nicht angegeben — gebrachte Mittel soll „Tuberkulose-Toxin und Antitoxin an Eiweiß des Blutserums mittels Guajacolsulfosäure verankert" enthalten.

Willy Wobbe:

Arzneivorschriften (Magistralformeln) namhafter Mediziner.

Arnings Antaphrodisiacum.
(Arnings Mittel zur Unterdrückung des Geschlechtstriebes.)

Camph. trit.
Lupulin. aa 0.25
Kal. bromat.
Antipyrin. aa 0.5.
M. f. pulv. Dos. tal. Nr. X.

Benzinum jodatum Heusner.
(Heusners Jodbenzin.)

Tinct. Jodi 10.0
Benzin. Petrolei 750.0
Paraffin. liquid. 250.0
M.

Guttae cardiales Da Costa.
(Da Costas Herztropfen.)

Tinct. Belladonn. 1.5
Sol. Nitroglycerin (1%) 6.0
Tinct. Digital.
Tinct. Strophanthi aa 12.0
M.

Guttae contra Urethritim posteriorem Arning.
(Arningsche Tropfen gegen Harnröhrenentzündung.)

Extr. Kava-Kava fluid.
Extr. Secal. cornut. fluid. aa 10.0
M.

Injectio contra Urethritim chronicam Arning.
(Arnings Einspritzung gegen chronische Harnröhrenentzündung.)

Bismut. tribromphenyl. 5.0
Mucil. Gi. arab. 10.0
Zinc. sulfocarbolic. 1.0
Aq. destill. ad 200.0
M.

Linimentum antirheumaticum Schütt.
(Schüttsche Einreibung.)

Camphor.
Chloroform. aa 15.0
Spirit. sapon. camph. 70.0
M.

Lotio Arning.
(Arnings Pinselung.)
Anthrarobin. 2.0
Tumenol-Ammon. 8.0
Tinct. Benzoës 30.0
Aether. 20.0
M.

Lotio sulfurata Herxheimer.
(Herxheimersche Schwefelpinselung.)
Sulf. praec.
Glycerin.
Aq. Amygdal. amar. aa 5.0
Aq. Calcis 10.0
M.

Pasta contra Sycosim Brook.
(Brooks Bartflechtenpaste.)
Acid salicyl.
Ammon. sulfoichthyol. aa 1.0
Zinc. oxyd.
Amyl. Tritic. aa 7.0
Vaselin. flav. 14.0
Hydrarg. oleinic. 5% 28.0
M.

Pasta refrigerans Unna.
(Unnasche Kühlpaste.)
Aq. Calcar.
Ol. Lini aa 10.0
Cret. alb.
Zinc. oxyd. aa 15.0
M.

Pulvis contra Coryzam Heinz.
(Heinzsches Schnupfenpulver.)
Acid. acetylosalicylic. 0.5
Ol. Menth. piper. 0.1
Sacch. Lact. pulver. ad 10.0
M.

Pulvis stomachicus Jolasse.
(Jolasses Magenpulver.)
Extr. Belladonn. 0.15
Natr. citric. pulv. 10.0
Magnes. ust. 15.0
M.

Remedium contra Tracheitim Heinz.
(Heinzsches Mittel gegen Kehlkopfentzündung.)
Ol. Menth. piper. 2.0
Ol. Olivar. ad 20.0
M. (zum Einpinseln).

Solutio anaesthetica Fließ-Koblanck.
(Fließ-Koblancksche Nasenpinselung gegen weibliche Migräne.)
Cocain. hydrochlor. 0.5
Sol. Suprarenin. (1 : 1000) 1.0
Aq. destill. ad 10.0
M.

Solutiones anaestheticae Schleich.
(Schleichs Lösungen zur örtlichen Betäubung.)

I.

Cocain. hydrochlor.
Alypin. aa 0.1
Natr. chlorat. 0.2
Aq. destill. ad 100.0
M.

II.

Cocain. hydrochlor.
Alypin. aa 0.05
Natr. chlorat. 0.2
Aq. destill. ad 100.0
M.

III.

Cocain. hydrochlor.
Alypin. aa 0.01
Natr. chlorat. 0.2
Aq. destill. ad 100.0
M.

Solutio Jodi Bier.
(Biersche Jodlösung.)

Jod. pur. 0.2
Kal. jodat. q. s. ad. solut.
Aq. destill. ad 10.0
M.

Solutio Thymoli Volckmann.
(Volckmannsche Thymollösung.)

Thymol. recrist. 1.0
Spiritus
Glycerin. aa 20.0
Aq. destill. ad 1000.0
M.

Spiritus crinalis Saalfeld.
(Saalfeldscher Haarspiritus.)

Tannobromin. 5.0
Chloral. hydrat. 10.5
Aq. destill.
Spirit. Meliss. comp. aa 200.0
M.

Verzeichnis der aufgenommenen neuen Arzneimittel, Spezialitäten und Geheimmittel

---

Bücherschau.

Einführung in das Studium der organischen Chemie für Studierende der Chemie, Medizin, Pharmazie, Naturwissenschaft, Forstwissenschaft usw. von Prof. Dr. E. Wedekind. Zweite, gänzlich umgearbeitete und erweiterte Auflage der „Organischen Chemie", mit 9 Abbildungen, Stuttgart 1926, Verlag von Ferdinand Enke, 235 Seiten, Preis M. 11,20.

Die erste Auflage der vorliegenden „Einführung in das Studium der organischen Chemie" ist vor längerer Zeit unter dem Titel „Organische Chemie, Volkshochschulvorträge" erschienen. Die vorliegende zweite Auflage erschien nun unter obigem Titel als der X. Band von „Enkes Bibliothek für Chemie und Technik, unter Berücksichtigung der Volkswirtschaft", herausgegeben von Prof. Dr. L. Vanino. Der Stoff ist nicht in der sonst üblichen Weise nach Kohlenstoffverbindungen eingeteilt, sondern stufenweise im Hinblick auf die Erweckung allmählichen Verständnisses, und zwar in folgende Hauptkapitel: 1. Einleitung, 2. Gesättigte Kohlenwasserstoffe, 3. Darstellung und Eigenschaften der ungesättigten Kohlenwasserstoffe, 4. Halogenhaltige Kohlenwasserstoffabkömmlinge, 5. Äther, 6. Organische Säuren, 7. Stickstoffhaltige Kohlenwasserstoffabkömmlinge, 8. Heterocyclische Verbindungen. Auf die Aufnahme der heterocyclischen Verbindungen legt der Verfasser besonderen Wert. Das Buch erscheint zur Vertiefung der Aufnahme der Vorlesungen über die Einführung in die organische Chemie durch den Studierenden als besonders gut geeignet.

Leitfaden der Botanischen Mikrotechnik von Josef Kisser, mit 51 Abbildungen im Text. Jena 1926, Verlag von Gustav Fischer, 145 Seiten, Preis M. 6,—.

Das vorliegende Buch ist aus der praktischen Lehrtätigkeit des Verfassers hervorgegangen, und zwar mit dem doppelten Ziele, erstens den Studierenden aus der Fülle der in der Literatur verzeichneten Methoden die wichtigsten, für alle Fälle brauchbaren zusammenzustellen und zweitens auch solchen Methoden zu ihrem Rechte zu verhelfen, die in der Literatur zwar vernachlässigt sind, sich aber als hervorragend brauchbar erwiesen haben. Es handelt sich um: Fixierung, Konservierung, Anwendungsmöglichkeit der einzelnen Präparationsmethoden und ihre Auswahl, Das Mikrotom, Mikrotommesser, Das Schneiden von frischem, konserviertem oder fixiertem uneingebetteten Material, Die Herstellung von Gefrierschnitten, Die Glyceringelatinemethode, Die Celloidinmethode, Die Paraffinmethode, Das Färben, Das Einschließen der Präparate, Verschluß, Bezeichnung und Aufbewahrung der Präparate, Behandlung verderbender oder ungenügend gefärbter Präparate, Anfertigung von Freihandschnitten, Die Ausführung von Reaktionen, Bleichen und Aufhellen, Chemische und mechanische Zerlegung von Geweben, Anfertigung von Schliffpräparaten, einen Anhang und Empfehlenswerte Literatur.

Die Durchsicht des Buches ergibt eine zu seiner Empfehlung berechtigende praktische Brauchbarkeit.

Das mikroskopische Schrifttum, eine Bibliographie der für den Mikroskopiker wichtigsten Literatur des In- und Auslandes, zugleich ein Bücherverzeichnis der Deutschen Mikrobiologischen Gesellschaft, Stuttgart, zusammengestellt und herausgegeben von Dr. Georg Stehli, Stuttgart. Franckhsche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart, Geschäftsstelle des Mikrokosmos. 70 Seiten, Preis M. 5,50.

Das Buch soll in erster Linie ein Hilfsmittel für die Leser des „Mikrokosmos" sein; es will ihnen das Auffinden der nötigen Literatur erleichtern und diese selbst rascher zugänglich machen. Die Arbeit schließt mit dem

Jahre 1924 ab. Behandelt werden: Lehr- und Handbücher, das Mikroskop und die mikroskopische Technik, allgemeine Mikrobiologie und Planktonkunde (einschließlich Hydrobiologie), Bakteriologie und Serologie, Botanik (Kryptogamen und Phanerogamen), Zoologie (Wirbellose und Wirbeltiere, einschließlich Mensch), Mikrochemie, Paläontologie, Geologie und Petrographie, Technologie und angewandte Mikroskopie, Mikroskopie und Unterricht und Fachzeitschriften. Angeführt sind rund 6000 Arbeiten mit eingehender Bezeichnung des Titels und Angabe des Verlags.

Die mit außerordentlichem Spürsinn verfaßte Zusammenstellung konnte nur auf Grund jahrzehntelanger Beschäftigung des Verfassers mit dem Gegenstande ausgeführt werden. Sie wird jedem Mikroskopiker ein außergewöhnlich brauchbares Hilfsmittel bilden.

Elemente der Arzneiwirkungen. Von Hans Handovsky. Mit drei Abbildungen. Leipzig 1925. Verlag Georg Thieme. 71 Seiten. Preis 1,80 M.

Die kleine Schrift bildet das Referat über einen auf der Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft in Rostock im Herbst 1925 gehaltenen Vortrag. Der Inhalt ist folgender: 1. Über biologische Wirkungseinheiten. 2. Der Anteil von Eigenschaften des Arzneimittels an den Arzneiwirkungen. 3. Der Anteil von Eigenschaften des lebenden Gewebes an den Arzneiwirkungen. 4. Die Giftempfindlichkeit als Grundlage der Beurteilung von Arzneiwirkungen. 5. Die sinnfälligen Veränderungen der Zellen durch Arzneiwirkungen. 6. Ausblick. Alles in allem liegt hier eine recht anregende Studie vor uns.

Toxikologische Chemie. Von Prof. Dr. E. Mannheim †. 3. Aufl. Ergänzt von Dr. Fr. X. Bernhard. Berlin und Leipzig 1926. Verlag von de Gruyter & Co. 135 Seiten, in Taschenformat. Die Arbeit bildet das 465. Bändchen der Sammlung Göschen. Der Inhalt ist folgender: I. Einleitung, II. Reaktionen der Metallgifte, III. Allgemeine Reaktionen der Alkaloide, IV. Gang zur Auffindung und quantitativen Bestimmung von Giften. Den Schluß bildet eine Anleitung zur Darstellung und Prüfung von Reagenzien.

Von der allgemein anerkannten Vortrefflichkeit der Büchlein der Sammlung Göschen macht das vorliegende keine Ausnahme, zumal es eine etwas mehr als nur kursorische Belehrung bietet.

Rechtstaschenbuch für Ärzte, Zahnärzte, Apotheker, Hebammen und andere Heilpersonen. Zahlenanhang und Ergänzungen. Von Wilhelm Coermann. Stuttgart 1926. Verlag für Wirtschaft und Verkehr. 79 Seiten, in Taschenformat. Preis 1,50 M.

Der vorliegende Zahlenanhang ist der erste der in der Besprechung des Hauptwerkes in „Archiv und Berichte“ 1925, Heft 5, angekündigten, für die Interessenten eine willkommene Arbeit.

ABC der Atome. Von Bertrand Russell, übersetzt von Dr. Werner Bloch, Stuttgart 1925. Franckhsche Verlagsbuchhandlung., 109 Seiten. Preis 2,60 M.

Wie der Verfasser schreibt, ist es seine Absicht, zunächst zu versuchen, in möglichst anschaulicher Ausdrucksweise auseinanderzusetzen, was wir über den Bau der Atome wissen und wie wir es entdeckt haben, soweit das eben möglich ist, ohne mathematische oder andere Schwierigkeiten einzuführen. Diese Absicht ist ihm in vortrefflicher Weise gelungen. Die weiteren Kapitel sind folgende: das periodische System, Elektronen und Kerne, das Wasserstoffspektrum, die verschiedenen möglichen Zustände des Wasserstoffatoms, die Quantentheorie, der feinere Aufbau des Wasserstoffspektrums, Elektronenringe, Röntgenstrahlen, Radioaktivität, der Aufbau der

Kerne, die neue Physik und die Wellentheorie des Lichtes, die neue Physik und die Relativitätstheorie. Ein Anhang behandelt Bohrs Theorie des Wasserstoffspektrums. Das Buch ist geziert durch die Abbildungen der Atomforscher: Bertrand Russell, Niels Bohr und Arnold Sommerfeld.

Die vorliegende Abhandlung über das so aktuelle Gebiet der Atomforschung ist allen naturwissenschaftlich Interessierten zu empfehlen.

Kolloidchemie, allgemeinverständliche Einführung in das Reich der feinverteilten Stoffe, von Hans Wolfgang Behm, mit 37 Abbildungen zumeist nach Originalentwürfen des Verfassers, gezeichnet von Martin Böhm, und einem farbigen Umschlagbild. Stuttgart 1925. Kosmos, Gesellschaft der Naturfreunde (Geschäftsstelle: Franckhsche Verlagshandlung). 79 Seiten. Preis 1,50 M.

Die Kolloidchemie bezeichnet der Verfasser als das „erhabenste Sammelgebiet neuzeitlicher Naturforschung". Sicher ist, daß durch die Kolloidforschung dem kosmischen Gefühl des naturwissenschaftlich Denkenden eine unabsehbare Fülle neuer Anregungen gegeben sind, zu denen auch das vorliegende kleine Buch in zweckmäßiger Weise beiträgt. Durch zahlreiche Abbildungen unterstützt, führt der Verfasser den Leser in leichtverständlicher Weise in die Materie ein, ohne tiefere chemische Kenntnisse vorauszusetzen. Eine nette Arbeit, die dem allgemeine Belehrungen Suchenden zur Anschaffung gern empfohlen werden kann.

Theoretische Chemie vom Standpunkt der Avogadroschen Regel und der Thermodynamik, von Dr. Walther Nernst. Elfte bis fünfzehnte Auflage. Verlag von Ferdinand Enke, Stuttgart 1926. Geb. 46,— M. Berichterstatter: Thimann, Dahlem.

In der Einleitung, die einige Grundprinzipien der Naturforschung behandelt, streift der Verfasser, nachdem er u. a. die Begriffe des Atoms und Moleküls, die Molekularhypothese, das Daltonsche Gesetz der multiplen Proportionen, den Unterschied zwischen physikalischem Gemisch und chemischer Verbindung erläutert hat, kurz die Einsteinsche Relativitätstheorie, die die Erscheinungen der Physik und Chemie von der Verteilung der Fixsterne im Weltall abhängig macht und die Theorie des Lichtäthers verwirft, indem er betont an der Auffassung der Existenz des letzteren als eines für das Verständnis zahlreicher Erscheinungen notwendigen logischen Hilfsmittels festhält.

Das eigentliche Werk ist in vier Bücher eingeteilt, von denen das erste allgemeine Eigenschaften der Stoffe, die sich aus den experimentell allseitig sichergestellten Tatsachen ergeben, behandelt und rein physikalischer Natur ist.

Das zweite Buch führt den Leser in das Gebiet chemischer Fragen, indem es vorwiegend die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physikalischem Verhalten zur Sprache bringt und dabei auch häufig das Gebiet der organischen Chemie betritt.

Das dritte und vierte Buch beschäftigen sich mit den Wandlungen der Materie und Energie.

Gegenüber der früheren Auflage hat die neueste einige Erweiterungen in den Kapiteln der Elektronentheorie und der Photochemie erfahren.

Im einzelnen ist über den Inhalt dieses allgemein bekannten und hervorragenden Werkes nichts zu sagen; es ist eben das Buch, das die Grenzgebiete der Physik und der Chemie zu einem neuen, dem der theoretischen Chemie, zusammenfaßt, und der Inbegriff dessen, was der physikalische Forscher von der Chemie und der chemische Forscher von der Physik wissen muß.

Die Fermente und ihre Wirkungen, von Prof. Dr. Carl Oppenheimer, nebst einem Sonderkapitel Physikalische Chemie und Kinetik von Dr. Richard Kuhn in München, 5., völlig neubearbeitete Auflage, Lieferung IX, 187 Seiten, Preis M. 17,40, Lieferung X, 175 Seiten, Preis M. 17,10. Leipzig 1926, Verlag Georg Thieme.

Die beiden Lieferungen enthalten folgende Abhandlungen: zunächst einen Nachtrag zu den Proteasen. Dann folgt die vierte Hauptgruppe: Die Fermente des Abbaues: Desmolasen. Es schließt sich daran der XVII. Hauptteil, enthaltend die Theorien der Oxydoreduktion und das Fermentsystem. Endlich folgt der XVIII. Hauptteil, betreffend die Fermente des Hexosenabbaues: Zymasen.

Auf den näheren Inhalt der beiden Lieferungen kann hier leider nicht eingegangen werden. Es ist nicht nötig, zu betonen, daß alle neuzeitlichen Forschungsergebnisse eingehend berücksichtigt worden sind, was aus den außerordentlich zahlreichen Zitaten der Arbeiten anderer Autoren hervorgeht.

Der Lungenkranke, was er wissen und wie er leben soll. Erscheinungen und Heilung der Tuberkulose als Einzelkrankheit — Vorbeugung und Bekämpfung der Tuberkulose als soziales Leiden nach den Grundsätzen der biologischen Heilkunde, gemeinverständlich dargestellt von Dr. med. Wolfgang Bohn, Leipzig, Verlag Hans Hedewigs Nachf., Curt Ronniger. 88 Seiten, Preis 2,— Mark.

Der Verfasser bespricht die Tuberkulose und Atmung, die Entstehung der Lungenschwindsucht, die Erscheinungen der Tuberkulose, die Abwehr und Lebensführung, die Heilmittel, das Tuberkulin, die operative Behandlung der schweren offnen Lungenschwindsucht, die Ansteckungsgefahr und Desinfektion, die Ehe der Tuberkulösen, Tuberkulose und Gesellschaft, die Kindertuberkulose, die Tuberkulose der alten Leute, die Heilstätten und Tuberkulosegesetz und Fürsorgestellen.

Von den zahllosen, gegen die Tuberkulose verwendeten bzw. angepriesenen Arzneimitteln bespricht Verfasser nur wenige, die ihm besonders erwähnenswert erscheinen, unter diesen läßt er den Arzneikräutern eine besondere Würdigung zuteil werden.

Die kleine Schrift kann als ein zusammenfassender Beitrag zur Tuberkulose-Literatur bezeichnet werden.

Praktisches Diätetisches Kochbuch für Magen-, Darm- und Stoffwechselleidende von Dr. Curt Pariser. Fischers mediz. Buchhandlung H. Kornfeld, Berlin, 1926, 212 Seiten, Preis M. 6,50.

Der Nutzen des vorliegenden Buches, für den Patienten wie auch für den Arzt, liegt auf der Hand. Jedes der behandelten Diätschemata zerfällt in drei ganz kurz gefaßte Teile: A. Leitende Gesichtspunkte: Zusammenstellung der Prinzipien, nach denen die Diät konstruiert ist, sowie Hervorhebung derjenigen diätetischen Faktoren, welche ausgeschaltet werden müssen. B. Allgemeine Vorbemerkungen: Ebenso kurz gefaßte Mitteilungen über allgemeine Zubereitungsarten und Formen der vornehmlich in Betracht kommenden Nahrungs- und Genußmittel. C. Spezielle Bemerkungen: Die einzelnen Nahrungsmittel werden gruppenweise nach der Frage des Erlaubens und Verbietens erörtert, mit einer großen Reihe spezieller Hinweise auch bezüglich spezieller Bereitung, Quantität, Getränke usw.

Auch zur Beantwortung von entsprechenden Nachfragen in den Apotheken kann das Buch als Literaturquelle bestens empfohlen werden.

Über den Blutfarbstoff, von William Küster. Stuttgart 1926. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m. b. H. 15 Seiten. Preis 1,50 M.

Es handelt sich hier um einen Vortrag des Verfassers, der im vierten Heft der „Biochemischen Tagesfragen" zum Abdruck gelangt ist und in dem

Professor Küster die Wichtigkeit des Blutfarbstoffes für das Leben schildert und die Abhängigkeit der Funktion des Blutfarbstoffs von seinem Gehalt an Eisen hervorhebt. Im Hinblick auf die gegenwärtig wieder aktuelle Frage über die Verwendung des Eisens in der Therapie erscheint die obige Abhandlung nicht nur vom wissenschaftlichen, sondern auch vom praktischen Standpunkte aus besonders bemerkenswert.

Kurzes chemisches Praktikum für Mediziner und Landwirte, von Prof. Fritz Arndt. Siebente bis neunte Auflage. Berlin und Leipzig 1926, Verlag von Walter de Gruyter & Co. 96 Seiten. Preis 4,30 M.

Der Verfasser setzt voraus, daß der Benutzer des obigen Praktikums bereits ein Kolleg über organische und anorganische Chemie gehört hat. Er spezialisiert sich nicht durchaus auf rein medizinische bzw. landwirtschaftliche Dinge, er ist vielmehr der Ansicht, daß der Mediziner bzw. Landwirt sein chemisches Fachwissen besser erreichen wird, wenn er zunächst die allgemeinen chemischen Arbeiten möglichst vollkommen beherrscht. Zu bemerken ist, daß auch einige rein theoretische Kapitel über Ionenlehre, die komplexen Salze und die kolloidalen Lösungen aufgenommen sind. Neben den belehrenden Einzelheiten findet sich auch ein Analysengang; endlich je eine Anleitung zur Untersuchung von Trinkwasser und Milch und zur Identifizierung einer unbekannten Substanz.

Das kleine Buch kann auch dem pharmazeutischen Nachwuchs zum Unterricht empfohlen werden.

Handbuch der Chemie und Technologie der Öle und Fette. Chemie. Analyse, Gewinnung und Verarbeitung der Öle, Fette und Wachse, in vier Bänden, unter Mitwirkung von 51 hervorragenden Fachgelehrten, herausgegeben von L. Ubbelohde, F. Goldschmidt und M. Hartmann, IV. Band. Leipzig 1926, Verlag von S. Hirzel. 797 Seiten. Preis 60,— M.

Der erste Band dieses großen Werkes enthält die Chemie, Analyse, Gewinnung der Öle, Fette und Wachse, der zweite Band die Chemie, Analyse und Technologie der Öle und Fette, der dritte Band die Chemie, Analyse, Technologie der Fettsäuren, des Glycerins, der Türkischrotöle und der Seifen, der vorliegende vierte Band endlich enthält die Chemie, Technologie und Analyse der oxydierten, polymerisierten und reduzierten fetten Öle und der Wachse. Wohl kaum auf einem anderen Gebiete der technischen Chemie sind in den letzten Jahrzehnten derartige Fortschritte gemacht worden, wie auf dem der Öle und Fette, und trotz der eifrigen Arbeit, von der das oben gekennzeichnete monumentale Werk Kunde gibt, kann man sagen, daß auch hier noch alles im Werden und Fließen ist. Aber alles, was bisher erreicht wurde, findet sich hier in übersichtlicher Darstellung, meist aus persönlicher praktischer Erfahrung der betreffenden Autoren wiedergegeben. Es ist natürlich unmöglich, auf den reichen Inhalt des Werkes an dieser Stelle näher einzugehen, weshalb wir uns darauf beschränken müssen, auf einen Aufsatz von Jablonski über die „Pharmazeutischen Fette", sowie auf einen Aufsatz von Berg über „Wachse" hinzuweisen, von denen 194 beschrieben werden. Dem Werke ist ein zwölf Seiten umfassendes Autorenregister sowie ein botanisch-zoologisches Register beigefügt. Man kann das ganze Werk als ein Handbuch der praktischen und wissenschaftlichen Fettchemie bezeichnen. Es ist ein Nachschlagewerk von bisher unerreichter Vollkommenheit und wird als solches den ihm gebührenden Platz in den Büchereien der chemischen Laboratorien, der Lehranstalten und der Fabriken einnehmen.

Wissenschaftlicher Teil.

128. J. Gadamer und Katsuji Sawai:

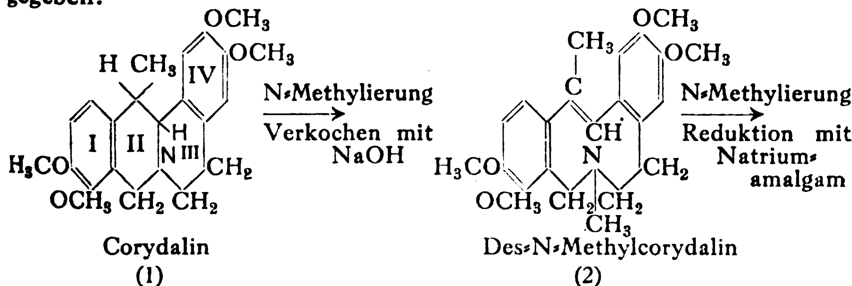
Über das Corybulbin.

(Mitteilung aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg.)

Eingegangen am 25. Februar 1926.

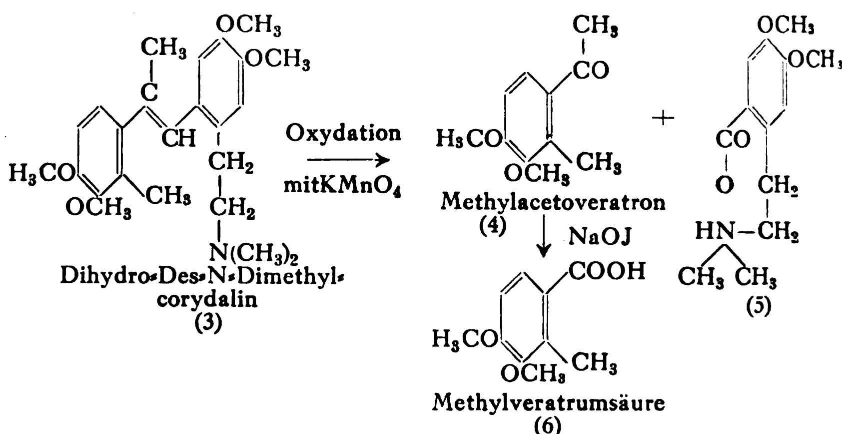
Nachdem von den drei großen Alkaloidgruppen von Corydalis cava, nämlich der Corydalin-, der Corycavin- und der Bulbocapningruppe, die Konstitution durch die Arbeiten von J. Gadamer und seinen Schülern in ihrem Kern festgestellt und in der Corycavingruppe hauptsächlich durch F. v. Bruchhausen auch die Einzelheiten bezüglich der Seitenkette ermittelt worden waren, blieb für diese Hauptalkaloide nur noch übrig die Feststellung des Ortes der freien Hydroxylgruppe in Corybulbin und Isocorybulbin. In der Bulbocapningruppe ist bei Bulbocapnin selbst, Corydin, Isocorydin und Corytuberin für die Stellung der freien Hydroxylgruppen bereits ein so hohes Maß von Wahrscheinlichkeit erzielt worden, daß hier nur noch die Synthese das letzte Wort zu sprechen hat. Die nach dieser Richtung zielenden Versuche haben bisher noch keinen vollen Erfolg gehabt. Es sind ganz unerwartete Schwierigkeiten aufgetreten, wie an anderer Stelle mitgeteilt werden soll.

In der Corydalinreihe handelte es sich, nachdem die Konstitution des Corydalins selbst durch Abbau und Partialsynthese sicher ermittelt war und entsprechend der früher schon festgestellten Tatsache, daß Corybulbin und Isocorybulbin durch Methylierung in Corydalin verwandelt werden konnten, nur noch um die Stellung der in diesen Alkaloiden vorhandenen je einen freien Hydroxylgruppe. Mit der Lösung dieser Aufgabe am Isocorybulbin hat sich der inzwischen verstorbene Heinz Stippler[1]) beschäftigt. In einer eingehenden Studie, über die später berichtet werden soll, hat er zunächst das in größeren Mengen leicht zugängliche Corydalin behandelt. Die einzelnen Phasen sind in folgenden Formeln wiedergegeben:



Corydalin (1) — Des-N-Methylcorydalin (2)

[1]) Dissertation, Marburg 1924.



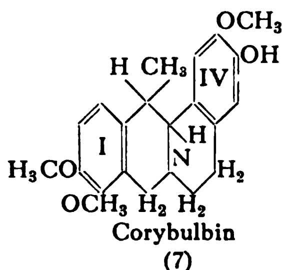
Auf die beiden Corybulbine übertragen, die, wie bereits erwähnt, sich vom Corydalin nur durch Ersatz einer Methoxylgruppe durch eine Hydroxylgruppe unterscheiden, mußte sich zunächst feststellen lassen, an welchem der beiden in Frage kommenden Benzolkerne die phenolische Hydroxylgruppe stand. J. Gadamer und D. Bruns[2]) hatten dafür den Kern IV gewählt, ohne jedoch triftige Gründe dafür angeben zu können. Stippler (l. c.) hat nun versucht, beim Isocorybulbin die Stellung der Hydroxylgruppe zu ermitteln, und zwar unter Anlehnung an die obige Reaktionsfolge. Bei der Empfindlichkeit von Verbindungen mit Phenolcharakter gegen Sauerstoff erschien es freilich nötig, die Hydroxylgruppe durch Verätherung zu verschließen. Methyl kam dafür nicht in Frage, weil ja dann Corydalin selbst entstanden wäre; so wurde Äthyl gewählt. Beim geschilderten Abbau mußte dann entweder ein Homologes des Methylacetoveratrons bzw. der Methylveratrumsäure entstehen, wenn nämlich die Hydroxylgruppe in Kern I stand, oder aber ein Homologes des stickstoffhaltigen Körpers, wenn die Hydroxylgruppe dem Kern IV angehörte. Stippler hat dieses Ziel nicht erreicht: Er gelangte nur bis zu den dem Des-N-Methylcorydalin und dessen Jodmethylat entsprechenden Verbindungen.

Wir haben die Arbeit von H. Stippler fortgesetzt. Bei der Schwerzugänglichkeit der beiden Corybulbine sollten synthetische Versuche — Synthese der möglichen Spaltungsprodukte nach der oben entwickelten Reaktionsfolge — den Weg ebnen. Als die Versuche schon recht weit gediehen waren, veröffentlichten Ernst Späth und Alfred Dobrowsky[3]) eine Arbeit, die endgültig die Konstitution der beiden Corybulbine festlegte:

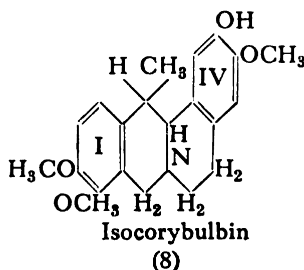
---

[2]) Ar. **241**, 630 und 634 (1903).

[3]) Ber. **58**, 1274 (1925).



Corybulbin
(7)



Isocorybulbin
(8)

Daraufhin hat der eine von uns die mit Herrn Dr. F. v. Bruchhausen ausgeführten synthetischen Versuche abgebrochen und die Ergebnisse in dieser Zeitschrift[4]) niedergelegt. Es schien aber der Mühe wert, die von H. Stippler begonnenen Versuche fortzusetzen, wofür uns allerdings nur Corybulbin zur Verfügung stand, in der Erwartung, dabei zu Abbauprodukten zu gelangen, die die Späthsche Formulierung bestätigen würden, die aber vielleicht auch bei dem Studium anderer Alkaloide der Isochinolinreihe praktische Bedeutung gewinnen könnten.

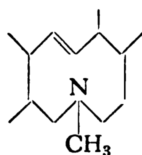
Es wurde also Corybulbin in alkalischer Lösung mit Diäthylsulfat am Phenolhydroxyl äthyliert. Der dabei entstandene Corybulbinäthyläther war gut kristallisierbar und schmolz bei 129—130°. Sein spezifisches Drehungsvermögen betrug $[\alpha]_{20}^{D} = +298.7°$. Es besteht also völlige Analogie mit dem Corydalin.

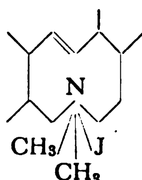
Durch Einwirkung von Jodmethyl entstanden, wie zu erwarten war, zwei isomere Methyljodide in glänzenden, nadelförmigen Kristallen vom Schmp. 223—224° bzw. 240—241°, letztere stets in geringerer Menge. Von den beiden diastereomeren Formen besaß die niedriger schmelzende $[\alpha]_{20}^{D} = +128°$.

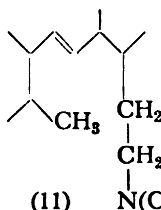
Nach Überführung in das Chlormethylat wurde mit 25%iger methylalkoholischer Kalilauge verkocht. In einer Ausbeute von etwa 25% wurde eine optisch inaktive tertiäre Base vom Fp. 117—118° erhalten. Die Hauptmenge hatte sich also der Umlagerung entzogen; ein Teil ist wohl auch beim Umlösen aus Methanol wieder in die quartäre Base übergegangen; denn A. Voß und J. Gadamer haben gezeigt[5]), daß die Anhydrobase des N-Äthyltetrahydroberberins beim Auflösen in Alkohol allmählich stark alkalische Reaktion annimmt wegen des Überganges in die quartäre Ammoniumbase — ein Vorgang, der den Zehnerringen vorliegender Art offenbar eigentümlich ist. In der geringen Ausbeute kann man daher einen indirekten Beweis dafür erblicken, daß tatsächlich der gewünschte Zehnerring entstanden war, dem Reaktionsprodukt also die Formel (9)

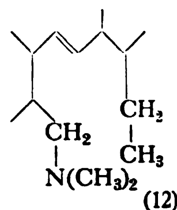
---

[4]) Ar. 263, 602 (1925).
[5]) Ar. 248, 52 (1910).









zukam. Die optische Inaktivität legte Zeugnis in gleicher Richtung ab; ebenso die Aufnahmefähigkeit für freies Brom.

Die Anhydrobase wurde dann in Acetonlösung mit Jodmethyl behandelt, wobei das Jodmethylat (10) vom Fp. 207—208° entstand. Wurde dieses nach Überführung in das Sulfat mit Natriumamalgam nach Emde in saurer Lösung behandelt, so entstand mit 60% Ausbeute eine tertiäre Base. Die Aufspaltung des Zehnerringes konnte in zwei Richtungen (11; 12) verlaufen. Das isolierte Reaktionsprodukt war einheitlich. Die weitere Behandlung bewies, daß analog den Beobachtungen von v. Bruchhausen und J. Gadamer die Aufspaltung im Sinne der Formel 11 eingetreten war.

Die bei der Reduktion entstandene Verbindung, die als Dihydro-Des-N-Dimethylcorybulbinäthyläther bezeichnet werden mag, ist in organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich. Man erhält sie kristallisiert, wenn man ihre trockene ätherische Lösung langsam verdunsten läßt. Fp. 87—88°.

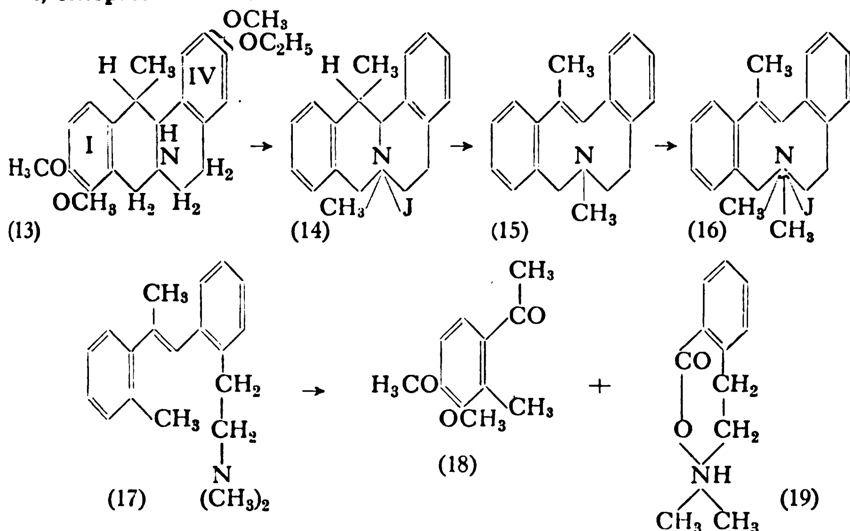
Die schwefelsaure, wässerige Lösung des Dihydro-Des-N-Dimethylcorybulbinäthyläthers wurde unter Kochsalz-Eiskühlung mit 4%iger Kaliumpermanganatlösung in einer derartig berechneten Menge oxydiert, daß bei Aufsprengung der Doppelbindung eine Säure und ein Aldehyd entstehen konnte: —CH = CH— + 3 O = —COOH + —CHO. Die Oxydation verlief sehr rasch; es trat dabei ein an Acetophenon erinnernder Geruch auf; gleichzeitig eine stark gelbgrüne Fluorescenz, wie sie v. Bruchhausen und J. Gadamer an entsprechender Stelle beim Corycavin beobachtet haben.

Bei der Aufarbeitung des Oxydationsproduktes wurde ein Keton isoliert, das nach dem Umlösen aus Petroläther bei 70—71° scharf schmolz. Die Mischung mit dem synthetisch dargestellten 2,3-Dimethoxy-6-Acetotoluol (Methylacetoveratron) schmolz bei derselben Temperatur. Damit ist also bewiesen, daß dieses Keton den Kern I enthält und daß demnach die Aufspaltung bei der Reduktion nach Emde analog der auf S. 402 entwickelten Reaktionsfolge verlaufen ist. Damit ist aber auch bewiesen, daß die freie Phenolhydroxylgruppe nicht dem Kern I, sondern dem Kern IV angehören muß.

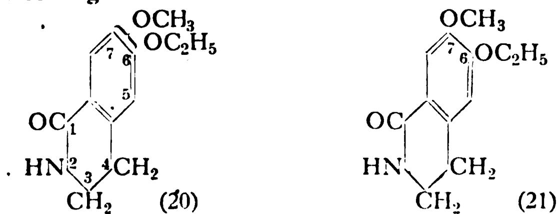
Es wurde nun auch versucht, das stickstoffhaltige Sprengstück zu erhalten. Es war nicht aus alkalischer Lösung ausschüttelbar, konnte also nicht eine dem N-Methylhydrastinin entsprechende tertiäre Base von Aldehydcharakter sein. Vielmehr mußte angenommen werden, daß die primär entstandene Aldehydgruppe sofort weiter zu der entsprechenden Carbonsäure oxydiert wurde, also eine weder aus saurer noch aus alkalischer Lösung ausschüttelbare Aminosäure entstanden war. In der Tat konnte durch Versetzen der angesäuerten Lösung mit

Mayers Reagens ein starker Niederschlag erhalten werden, der nach Zerlegung und Überführung in das Goldsalz die erwartete Zusammensetzung zeigte.

Der Abbau des Corybulbinäthyläthers ist also genau in derselben Weise verlaufen, wie ihn Stippler (l. c.) am Corydalin beobachtet hat, entspricht also den Formeln:



Das Isocorybulbin würde sich durchaus analog verhalten müssen, wenn auch bei ihm die freie Hydroxylgruppe in Kern IV steht. Nur die letzte Verbindung (19) — die Dimethylaminosäure — würde ein Isomeres der entsprechenden aus Corybulbin darstellbaren Aminosäure sein. Hofmannscher Abbau und Oxydation müßten zu derselben Methyl-äthyl-äther-nor-*m*-hemipinsäure führen, wie E. Späth bereits festgestellt hat. Die Entscheidung, welche der beiden Formeln dem Corybulbin- bzw. dem Isocorybulbinäthyläther zukommt, ist von E. Späth durch Überführung des ersteren in ein Homocorydaldin erbracht worden, das mit dem synthetisch dargestellten 7-Methoxy-6-Äthoxy-1-Keto-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (21) identisch war, während das aus Isocorybulbinäthyläther dargestellte Homocorydaldin mit dem synthetischen 6-Methoxy-7-Äthoxy-1-Keto-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin wesensgleich war.



Durch Synthese der Dimethylaminosäuren würde man zu dem gleichen Ergebnis kommen müssen.

Versuchsteil.

Von Katsuji Sawai.

Das für die Versuche dienende Corybulbin wurde aus einer Corydalisalkaloidfraktion gewonnen, die schwach basischen Charakter, sehr geringe Löslichkeit in kochendem Alkohol besaß und ein ziemlich schwer lösliches Chlorhydrat lieferte. Die Reinigung wurde in der Weise vorgenommen, daß zur salzsauren Alkaloidlösung Natriumacetat gegeben wurde, wobei sich die schwachen Basen im freien Zustande abschieden. Nach dem Auswaschen und Trocknen wurde mit starkem Alkohol ausgekocht. Der ungelöste Anteil wurde in Chloroform gelöst und mit einem gleichen Raumteil Alkohol versetzt. Es schieden sich allmählich Kristalle aus, die noch wiederholt umgelöst wurden, bis der Schmelzpunkt auf 239—240° gestiegen war — reines Corybulbin. Aus den Mutterlaugen wurde Corydalin und etwas Corytuberin gewonnen.

Corybulbinäthyläther.



$C_{23}H_{29}O_4N$.

10 g Corybulbin wurden in einem Gemisch von 80 ccm 96%igem Alkohol und 15 ccm Natronlauge von 10% durch Erwärmen gelöst. Die klare, gelbrote Lösung wurde mit 35 ccm Diäthylsulfat vermischt und unter zeitweiligem Erwärmen mit 33%iger Natronlauge drei Stunden geschüttelt. Darauf wurde das Reaktionsgemisch mit Äther ausgeschüttelt. Beim Verdunsten verblieb ein Sirup, der noch etwas Diäthylsulfat enthielt. Zu dessen Beseitigung wurde die Base in das Chlorhydrat verwandelt und mit Äther extrahiert. Es wurden schöne Kristalle des Corybulbinäthylätherchlorhydrats erhalten, die bei 245 bis 250° schmolzen. Ausbeute 11 g.

0.1672 g Sbst.: 0.0561 g AgCl. — 6.494 mg Sbst. nach Zeisel-Pregl: 14.521 mg AgJ.

$C_{23}H_{29}O_4N$. NCl . $[(OCH_3)_3(OC_2H_5)]$. Ber.: Cl 8.46%, 4AgJ 14.52 mg.
Gef.: Cl 8.3 %, AgJ 14.52 mg.

Wurde genügend lange geschüttelt, so erhielt ich bisweilen unmittelbar den Corybulbinäthyläther in Kristallen vom Fp. 127—130°. Nach der Reinigung durch Umlösen aus Methanol bildete die Base büschelförmige Kristalle vom Fp. 129—130°. Sie ist leicht löslich in Methanol, Alkohol, Äther und Chloroform, unlöslich in Wasser. Lichtempfindlich.

$$[\alpha]_{20}^{D} = +\ 298.7^{\circ}\ (c = 0.765,\ \text{Alkohol}\ 96\%).$$

Corybulbinäthylätherjodmethylat.



$C_{23}H_{29}O_4N \cdot CH_3J$.

9.5 g Corybulbinäthyläther vom Fp. 129—130° wurden in 7 ccm Aceton gelöst und mit 20 ccm Jodmethyl versetzt. Die klare Lösung wurde in einem mit Rührwerk versehenen Autoklaven eine Stunde lang auf 60—65° erhitzt. An den Gefäßwandungen hatte sich eine kristallinische Masse abgesetzt, die nach etwa 10 Stunden gesammelt wurde (12 g). Das Jodmethylat ist in Wasser und 96%igem Alkohol schwer löslich, ziemlich leicht löslich in 50%igem Alkohol, aus dem

es in wasserfreien Kristallen erhalten wird. Aus Methanol umgelöst, wurden Kristalle erhalten, die bei 223—224° unter Aufschäumen schmolzen, während aus den Mutterlaugen davon Kristalle vom Fp. 240—241° erhalten wurden, die vermutlich ein Diastereomeres der ersteren Form sind. $[\alpha]_{20}^{D} = + 128°$ ($c = 0.4608$; Alkohol 96%).

Alkoxylbestimmung: 4.327 mg Sbst.: 7.80 mg AgJ.

$C_{19}H_{18}NJ(OCH_3)_2(OC_2H_5)$. Ber.: AgJ 7.71 mg.

Durch Umsetzen mit frisch gefälltem Chlorsilber wurde das Chlormethylat dargestellt. Es ist in Wasser und Alkohol leicht löslich. $[\alpha]_{20}^{D} = + 143°$ ($c = 0.4544$; Alkohol 96%).

Verkochung des Chlormethylats mit Kalilauge.

Des-N-Methylcorybulbinäthyläther $C_{24}H_{31}O_4N$.

5 g Chlormethylat wurden in Methanol gelöst und mit 25%iger methylalkoholischer Kalilauge 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Dabei trübte sich die Lösung allmählich; auch schied sich Kaliumchlorid ab. Durch Zugabe von Wasser wurde die entstandene tertiäre Anhydrobase ausgefällt und durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther von der wässerigen Lösung getrennt. Die ätherische Lösung hinterließ beim Abdestillieren 2 g Rohbase. Nach dem Umlösen aus Methanol wurden tafelförmige Kristalle vom Fp. 117—118° erhalten. Die Base war optisch inaktiv. Es war also die erwartete tertiäre Anhydrobase erhalten worden. Ein Teil der Ammoniumbase hatte sich allerdings der Aufspaltung entzogen, wurde wiedergenommen und zu weiteren Darstellungen nach obiger Vorschrift verwendet.

3.454 mg Sbst.: 9.175 mg CO_2, 2.52 mg H_2O.

$C_{24}H_{31}O_4N$. Ber.: C 72.54, H 8.00.
Gef.: C 72.5, H 8.2.

Des-N-Methylcorybulbinäthylätherjodmethylat.

$C_{24}H_{31}O_4N . CH_3J$.

1.5 g der Des-Base wurden in Aceton gelöst und mit etwas überschüssigem Jodmethyl kurze Zeit auf dem Wasserbade erhitzt. Ausbeute 2 g. Aus Methanol erhält man das Jodmethylat in rein weißen, zu schönen Rosetten angeordneten Nadeln vom Fp. 207—208°.

0.1523 g Sbst. verloren beim Trocknen im Vakuum bei 100° 0.0122 g an Gewicht.

$C_{24}H_{31}O_4N . CH_3J + 2^1/_2H_2O$. Ber.: H_2O 8.00.
Gef.: H_2O 8.0.

5.343 mg der getrockneten Sbst. nach Pregl-Zeisel: 9.28 mg AgJ.

$C_{20}H_{20}NJ(OCH_3)_3(OC_2H_5)$. Ber.: 4AgJ 9.307 mg.
Gef.: AgJ 9.280 mg.

Dihydro-Des-N-Dimethylcorybulbinäthyläther.

$C_{25}H_{35}O_4N$.

2 g Des-N-Methylcorybulbinäthylätherjodmethylats wurden zunächst durch Umsetzen mit überschüssigem Silbersulfat in das Sulfat verwandelt. Die von gelöstem Silber durch Schwefelwasserstoff be-

freite Flüssigkeit wurde mit 65 g Natriumamalgam von 4% nach und nach versetzt, wobei durch Zugabe von verdünnter Schwefelsäure für stets schwach saure Reaktion Sorge getragen wurde. Als die lebhafte Einwirkung beendet war, wurde noch zur völligen Zersetzung des Amalgams eine Stunde lang auf dem Wasserbade erwärmt. Die erkaltete Lösung wurde nach dem Alkalisieren mit Ammoniak wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Letzterer hinterließ nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren 1.2 g feinnadliger Rosetten, die nach dem Umlösen aus Äther bei 87—88° schmolzen.

3.387 mg Sbst.: 9.015 mg CO_2, 2.63 mg H_2O. — 5.664 mg Sbst. nach Pregl-Zeisel: 12.83 mg AgJ.

$C_{26}H_{35}O_4N$. Ber.: C 72.63%, H 8.48%, 4AgJ 12.82 mg.
Gef.: C 72.6 %, H 8.7 %, AgJ 12.83 mg.

Oxydation des Dihydro-Des-N-Dimethylcorybulbinäthyläthers mit Permanganat.

1 g des Dihydro-Des-N-Dimethylcorybulbinäthyläthers wurde in der berechneten Menge $n/_{10}$ Schwefelsäure gelöst und mit Wasser auf etwa 80 ccm gebracht. Diese Lösung wurde abgekühlt, bis sich Eis auszuscheiden begann, und dann tropfenweise mit einer eisgekühlten Permanganatlösung von 4% derartig unter gutem Rühren versetzt, daß jeweilig völlige Entfärbung des Permanganats abgewartet wurde, bis ein neuer Zusatz erfolgte. Die Reaktion setzte sofort ein und war in einer halben Stunde beendet. Verbraucht wurden etwa 25 ccm der Permanganatlösung. Während der Oxydation trat bereits ein an Acetophenon erinnernder Geruch auf. Das unter sorgfältigem Auswaschen des ausgeschiedenen Braunsteins erhaltene Filtrat fluorescierte gelbgrün und reagierte schwach alkalisch. Es wurde wiederholt mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung durch Schütteln mit 6 ccm $n/_{10}$ Salzsäure von basischen Bestandteilen befreit. Wurde dann die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet, so hinterließ sie beim Abdestillieren einen schnell kristallinisch erstarrenden Sirup. Aus Petroläther umgelöst, wurden farblose, sechseckige Tafeln erhalten, die bei 70—71° schmolzen. Bei derselben Temperatur schmolz das aus Corycavidin erhaltene 2,3-Dimethoxy-6-Acetotoluol (Methylacetoveratron). Eine Mischschmelzpunktsbestimmung gab keine Depression.

Zur Gewinnung des stickstoffhaltigen Oxydationsproduktes wurde, da aus alkalischer Lösung keine Base mit Äther ausschüttelbar war, die mit Schwefelsäure angesäuerte Lösung mit Mayers Reagens gefällt. Der reichlich entstandene Niederschlag wurde nach dem Auswaschen in Wasser verteilt und mit Schwefelwasserstoff entquecksilbert. Die vom Schwefelquecksilber abfiltrierte Lösung wurde von Schwefelwasserstoff befreit und durch Behandlung mit gefälltem Chlorsilber entjodet. Die eingedampfte Lösung des Chlorides wurde nun in das Chloroaurat verwandelt, das in orangegelben Kristallen erhalten wurde. Fp. 192—193°.

4.976 mg Sbst.: 1.636 mg Au.

$C_{14}H_{20}O_4N \cdot HAuCl_4$. Ber.: Au 33.27.
Gef.: Au 32.9.

Zu den gleichen Ergebnissen gelangte ich, wenn ich die Methylierung des Corybulbinäthyläthers mit Dimethylsulfat vornahm. Das hierbei entstehende Methosulfat wurde aus Methanol in sehr schönen Nadeln vom Fp. 236—237° erhalten.

Erwähnen möchte ich noch, daß das Corybulbinäthyläthermethyljodid, nach Umwandlung in das Sulfat, nach Emde mit Natriumamalgam reduziert, zur selben Des-Base in geringer Ausbeute führte, die auch durch den Hofmannschen Abbau erhalten wurde. Der reduzierende Wasserstoff war also ohne Wirkung. Die Umwandlung zur Des-Base ist auf das entstehende Natriumhydroxyd zurückzuführen.

---

129. O. Dafert

unter Mitwirkung von F. Gund, O. Müller und A. J. Nitsche

Beiträge zur Kenntnis des Cyclamins.

(Aus dem Pharmakognostischen Institut der Universität in Wien. Vorstand Prof. Dr. R. Wasicky.)

Eingegangen am 5. Juni 1926.

Saponin ist nach R. Koberts vorsichtiger, aber zutreffender Feststellung[1]) „ein Sammelbegriff für eine Gruppe stickstofffreier Seifenstoff-Glucoside, welche durch eine Reihe physikalischer, chemischer und physiologischer Eigenschaften, aber nur, falls man diese alle zusammen berücksichtigt, biologisch genügend charakterisiert sind."

Wegen ihrer weiten Verbreitung im Pflanzenreich und ihrer medizinischen und technischen Bedeutung bilden die Saponine seit mehr als einem Jahrhundert den Gegenstand eifriger Bearbeitung. Anfangs schien die Erforschung der Natur und Zusammensetzung der Saponine rasche Fortschritte zu machen, ja man konnte sogar daran denken, sie in bestimmte, allerdings mehr empirisch abgegrenzte Gruppen einzuordnen. Erst als man den Versuch machte, mit den Hilfsmitteln des Auf- und Abbaues, deren sich die organische Chemie bedient, in ihre chemische Konstitution einzudringen, erkannte man die Schwierigkeit der Aufgabe. Die Saponine sind anscheinend untereinander recht verschieden, und im einzelnen ebenso mannigfaltig als verwickelt zusammengesetzt. Diesem Umstand ist das Bedürfnis entsprungen, zunächst möglichst viele scharf gekennzeichnete Angehörige der Gruppe genau zu studieren, ehe allgemeine Regeln aufgestellt werden, ein Umstand, dem wir in den letzten Jahren die Durchführung einer Reihe von hervorragenden Experimentaluntersuchungen auf diesem Gebiete verdanken[2]). Meine im folgenden zu

---

[1]) Abderhalden, Biochemisches Handlexikon 7, 145.

[2]) Z. B. H. P. Kaufmann und C. Fuchs, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 56, 2527 (1923) und A. W. van der Haar, ebenda, 54, 3142, 3148 (1925).

besprechenden Beobachtungen stellen einen weiteren Beitrag in der angedeuteten Richtung dar. Sie betreffen das Cyclamin und stützen sich hauptsächlich auf die Erfahrungen, die Kofler und ich beim Studium des Saponins aus Gypsophila paniculata gesammelt haben[3]. Für die Wahl des Cyclamins war in erster Linie der Umstand maßgebend, daß es als kristallisierte Verbindung dem chemischen Studium günstigere Voraussetzungen bot.

Die ersten Nachrichten über das Cyclamin gehen auf Saladin und das Jahr 1830 zurück. Danach haben sich Buchner und Herberger[4], S. de Luca[5] und Bernard[6], Klinger[7], Th. W. C. Martius[8], C. Schroff[9], L. Mutschler[10], A. Hilger[11], N. Tufanow[12], M. G. Michaud[13], B. Raymann[14], F. Plzàk[15] und A. Windaus[16] mit dem Gegenstand befaßt. Auf Grund dieser Arbeiten läßt sich der Stand unserer Kenntnisse vom Cyclamin und seiner Eigenschaften ungefähr wie folgt umschreiben:

Zur Darstellung wird die Extraktion der frischen oder getrockneten Knollen mit Alkohol in der Kälte oder in der Wärme empfohlen, wobei die Grädigkeit des Alkohols und die Einzelheiten des Verfahrens recht verschieden angegeben werden. Die Auszüge überläßt man nach vorherigem Einengen der Kristallisation. Die Reinigung des Präparates geschieht in üblicher Weise durch Umkristallisation; häufig wird mit Tierkohle entfärbt. Reines Cyclamin ist ein weißes Pulver, das sich in Wasser nur sehr langsam und bei einer stärkeren Konzentration als 1 : 300 unter Opalescenz löst. Es kann deutlich kristallinisch erhalten werden. Die Lösungen schäumen stark. Es ist in Äthylalkohol jeder Stärke löslich, ebenso in Methylalkohol, unlöslich aber in Äther. Die Lösungen reagieren neutral und schmecken scharf kratzend. Der Staub des Cyclamins erregt heftiges Niesen. Im Capillarrohr erhitzt, fängt es bei 225° zu schmelzen an. Fehlingsche Lösung reduziert es nicht. Die Polarisationsebene dreht es nach links, und zwar beträgt seine spezifische Rotation $(\alpha)_{20}^{D}$ —36.3. Die wässerige Lösung zersetzt sich schon bei längerem Belichten und beim Kochen. Chlor- und Bromdämpfe wirken auf starke wässerige Cyclaminlösungen koagulierend. Durch verdünnte Säuren wird das

---

[3]) L. Kofler und O. Dafert, Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. 53, 617 (1923).

[4]) Buchners Repert. f. d. Pharmazie 37, 36 (1831).

[5]) Compt. rend. 44, 723 (1857) und 46, 295, 328 (1858).

[6]) Neues Repert. f. Pharmazie 6, 326 (1857).

[7]) Mitt. d. physik. med. Soc. zu Erlangen 2, 23.

[8]) Neues Repert. f. d. Pharmazie 8, 388 (1859).

[9]) Buchners, Neues Repert. f. Pharmazie 8, 452 (1859).

[10]) Liebigs Annal. 185, 214 (1877).

[11]) Archiv d. Pharm. 223, 831 (1885).

[12]) Arbeiten d. Pharmakol. Inst. zu Dorpat, 1, 104 (1888).

[13]) Jahresb. d. Chem. 1887, 2305.

[14]) Bulletin international de l'academie d. sciences de Bohême 1896, 41.

[15]) Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 36, II, 1761 (1903).

[16]) Ebenda 42, 245 (1909).

Cyclamin in Cyclamiretin[17]), Glucose und eine Pentose (Cyclose) zerlegt. Was die Zusammensetzung des Cyclamins betrifft, widersprechen sich die Angaben. Eine nähere Untersuchung des Cyclamiretins fehlt überhaupt. Auf Grund der Analyse eines Cholesterids nimmt Windaus eine Molekularformel $C_{36}H_{56}O_{18}$ für Cyclamin an.

Von diesen Forschungsergebnissen gänzlich abweichende Beobachtungen hat Masson[18]) veröffentlicht. Er bezweifelt die Existenz des Cyclamins als unmittelbaren Bestandteil der Cyclamenknollen und beschreibt ein „Saponoid", dem er das Vermögen zuschreibt, Alkaliverbindungen zu bilden, das aber selbst bei Einhaltung gewisser Bedingungen als wasserunlöslicher Körper gewonnen werden kann. Masson verfährt im wesentlichen so, daß er einen alkoholischen Extrakt auf einen Dialysator bringt. Man erhält in der Außenflüssigkeit die wasserlöslichen schäumenden und emulgierenden Alkaliverbindungen des Saponoids, in der Innenflüssigkeit das wasserunlösliche Saponoid. Auch durch Abscheidung mit Bariumhydroxyd aus dem in Wasser aufgelösten Extrakt und Zersetzung des gebildeten Niederschlages mit Salzsäure kann man das wasserunlösliche Produkt gewinnen. Diesen Stoff bezeichnet Masson als Cyclaminsäure, die Stammsubstanz des Cyclamins, und beschreibt ihn als ein weißes, pseudokristallinische kugelige Aggregate ohne bestimmte Kristallform bildendes Pulver. Die Alkalicyclamate seien weiße, amorphe, in absolutem Alkohol unlösliche Körper, löslicher in heißem Wasser als in kaltem, sehr löslich in Weingeist von 60—65%. Sie haben emulsive und schaumbildende Eigenschaften. Die Cyclaminsäure schmelze bei 212—214° und sei optisch inaktiv.

Es sind somit fast alle Angaben des Schrifttums über das Cyclamin strittig. Die von mir und meinen Mitarbeitern durchgeführten Untersuchungen bezweckten, Klarheit darüber zu schaffen, was von dem überaus reichen älteren Beobachtungsmaterial einer kritischen Prüfung mittels der verbesserten modernen Behelfe standhält und was als irrig gebucht oder mindestens zum Teil richtiggestellt werden muß.

Zunächst ist es gelungen, die Herstellung des Cyclamins so zu verbessern, daß man es jederzeit in beliebiger Menge und im Zustand völliger Reinheit erhalten kann, weiter sind seine Eigenschaften und die Elementarzusammensetzung genau studiert und eine Reihe von Erfahrungen über die hydrolytische Spaltung des Cyclamins und ihre wichtigsten Produkte, das Cyclamiretin, eine Hexose und eine Pentose, gesammelt worden. Endlich haben wir uns bemüht, einige vorbereitende Arbeiten zur Aufklärung der Konstitution des Cyclamins in die Wege zu leiten.

Im folgenden wird über die bisherigen Ergebnisse berichtet.

---

[17]) Die Bezeichnung Cyclamiretin für das Sapogenin des Cyclamins widerspricht der Übung und wäre wohl zweckmäßig in Cyclametin abzuändern. Vorläufig soll jedoch der alte Name hier beibehalten werden.

[18]) Bull. d. Sciences Pharm. 18, 477 (1911).

1. Darstellung und Eigenschaften des Cyclamins.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß bei präparativen Arbeiten nach Art der von uns geplanten, die sorgfältige Auswahl, Vorbereitung und Behandlung des Ausgangsmaterials nicht selten den Erfolg entscheidet. Ich habe daher diesem Punkte die größte Aufmerksamkeit geschenkt, wobei mir die Hämolyse als Hilfsmittel zur Kontrolle der Ausbeuten ausgezeichnete Dienste leistete[19]).

a) Das Ausgangsmaterial.

Die von mir benützten Cyclamenknollen wurden zu verschiedenen Jahreszeiten in der Umgebung von Mödling bei Wien gesammelt, gewaschen, in Scheiben von 1—2 mm Dicke geschnitten und im Dampftrockenschrank getrocknet. Die Extraktion mit verdünntem Alkohol liefert bei den Knollen, die im Dampftrockenschrank getrocknet werden, dunkle Flüssigkeiten; unter der Annahme, daß die höhere Temperatur auf die Bildung von gefärbten Stoffen von Einfluß ist, habe ich später die Knollen zerschnitten und auf Bindfäden aufgereiht bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet. Auch das Schälen der Knollen erwies sich zur Erzielung eines reineren Rohproduktes von Vorteil. Auf den hämolytischen Index hat das Trocknen bei höherer Temperatur keinen Einfluß. Die Knollen verlieren beim Trocknen etwa 75% Feuchtigkeit.

b) Darstellung des Rohproduktes.

Zunächst habe ich das von Plzàk angegebene Verfahren, als das anscheinend vollkommenste, geprüft und in seinen Leistungen hämolytisch verfolgt.

50 g Knollenpulver wurden zweimal mit je 200 ccm 70%igem Alkohol eine halbe Stunde lang ausgekocht, koliert, ausgepreßt und dann mit wenig heißem Alkohol nachgewaschen. Die vereinigten Flüssigkeiten dampfte ich unter vermindertem Druck bis zur Sirupdicke ein, wobei die Temperatur niemals 60° überstieg. Der so erhaltene Sirup schied beim Versetzen mit absolutem Alkohol größere Mengen einer dunkel gefärbten zähen Substanz ab. Nach längerem Stehen mit absolutem Alkohol wurde die alkoholische Flüssigkeit abgegossen und wieder unter vermindertem Druck stark eingeengt. Nach zwei Tagen hatte sich Cyclamin reichlich flockig in Form von aus Kügelchen bestehenden Rinden abgeschieden. Es wurde abgenutscht, mit 96%igem Alkohol gewaschen, im Vakuum getrocknet und gewogen. Das Gewicht betrug 3 g, das sind 6% der verwendeten Knollen. Durch Einengen der Mutterlauge erhält man keine Abscheidung mehr, sondern eine Gallerte. Beim Versetzen der Mutterlauge mit 96%igem Alkohol setzt sich wieder eine zähflüssige Masse ab, die sich auch beim Erhitzen nicht auflöst. Diese Art der Darstellung des Rohproduktes gelang nicht immer. Bei der Wiederholung war die Ausbeute an Cyclamin oft sehr gering, ebenso dessen Löslichkeit in hochprozentigem Alkohol in der Kälte.

---

[19]) Man vergleiche L. Kofler und O. Dafert a. a. O.

Ich versuchte daher das Cyclamin auf einem anderen Wege, allerdings anfangs ebenfalls unter Verwendung von 70%igem Alkohol, zu gewinnen. Die zerkleinerten Knollen wurden mit insgesamt der zehnfachen Menge solchen Alkohols, und zwar in vier Partien hintereinander je eine halbe Stunde lang ausgekocht, jedesmal koliert und mit einer Handpresse möglichst gut ausgepreßt. In den abgemessenen Auszügen bestimmte ich den hämolytischen Index, indem ein Teil von Alkohol befreit und mit 0.9%iger Kochsalzlösung versetzt wurde. Das Ergebnis eines solchen Versuches war z. B.

	Volumen des Auszugs	Hämolytischer Index
Erster Auszug . . .	700 ccm	1 : 71 000
Zweiter „ . . .	600 ccm	1 : 26 660
Dritter „ . . .	400 ccm	1 : 3 700
Vierter „ . . .	300 ccm	1 : 1 400
Summe	2 000 ccm	102 760

Die Summe der hämolytischen Indices der vier Auszüge gibt den hämolytischen Index des Ausgangsmaterials an. Aus dem hämolytischen Index ergibt sich, wie auch ersichtlich, daß nach dreimaligem Extrahieren der Saponingehalt der Knollen bis auf etwa 1.3% des ursprünglichen gesunken ist. Unter Zugrundelegung des später ermittelten hämolytischen Index für reines Cyclamin (1 : 640 000) berechnet, ergab sich ein Prozentgehalt des Knollenpulvers an Cyclamin von 0.1594 g in 1 g = 15.94%.

Beim Stehen schieden sich in den einzelnen Auszügen bereits größere Mengen Cyclamin ab, und zwar aus dem 1. Auszug 5.5 g und aus dem 2. Auszug 1 g. Nach dem Einengen des Filtrates vom 1. Auszug setzten sich nach längerem Stehen neuerlich 20 g einer diesmal bräunlichen Substanz vom hämolytischen Index 1 : 470 000 ab. Die vereinigten Auszüge wurden durch Abdestillieren auf etwa 200 ccm gebracht. Es entstand ein Sirup, der nach längerem Stehen zu einer Gallerte erstarrte, aus der sich durch Absaugen keine feste Substanz erhalten ließ. Ich versuchte ihr auf verschiedene Weise Cyclamin zu entziehen, aber ohne wesentlichen Erfolg. Wiederholtes Auskochen mit 96%igem Alkohol führte zu keinem Ergebnis, da eine dunkelbraune, zähflüssige Masse ungelöst blieb, während nur geringe Mengen Cyclamin vom Alkohol aufgenommen wurden, die sich nach dem Einengen in Form von kleinen Kügelchen an der Gefäßwand abschieden. Die Hauptmenge des Cyclamins befand sich in der zähflüssigen Masse, die sich in 70%igem Alkohol in der Hitze auflöst, aber in der Kälte wieder zu einer Gallerte erstarrt. Die gesamte Ausbeute an Rohprodukt ist immer ungefähr 14% Cyclamin. Mit diesem Rohprodukt wurden systematisch Reinigungsversuche angestellt.

e) Versuche zur Verbesserung der Darstellung des Rohproduktes.

Die Voraussetzung für eine Verbesserung der Darstellung war ein näheres Studium der Arbeitsbedingungen, die einzeln abgeändert werden mußten.

Einfluß des Lösungsmittels.

I. Wasser.

Versuch 1. 0,1 g Knollenpulver wurde mit 1 Liter destilliertem Wasser auf 90° erhitzt und auf dem Wasserbade eine Viertelstunde lang digeriert. Der hämolytische Index war 1 : 120000.

Versuch 2. 0.1 g Knollenpulver wurde mit 200 ccm Wasser eine Stunde lang gekocht. Hämolytischer Index war 1 : 104000.

II. Alkohol von 90 Vol. %.

10 g luftgetrocknete, geschälte und gepulverte Cyclamenknollen wurden mit 50 ccm 90%igem Alkohol eine halbe Stunde gekocht. Den Extrakt habe ich dann in einer Schale abgedampft, im Vakuum getrocknet und gewogen. Der Extraktionsrückstand wog 1,27 g; er wurde in 0,9%iger Kochsalzlösung aufgenommen. Der hämolytische Index war 1 : 211 500 oder, auf Droge berechnet, 1 : 41 600.

III. Alkohol von 70 Vol. %.

Die in gleicher Weise wie oben vorgenommene Extraktion ergab 4.3 g Rückstand vom hämolytischen Index 1 : 87 100; der Wert auf Droge berechnet war also 1 : 37 500.

IV. Methylalkohol.

Der Rückstand betrug 2,92 g mit einem hämolytischen Index von 1 : 142 600 oder, auf Droge berechnet, 1 : 41 600.

Ausbeuteverhältnisse.

10 g Droge wurden mit 50 ccm 70%igem Alkohol eine halbe Stunde lang ausgekocht; dann habe ich vom Pulver abfiltriert und mit heißem 70%igem Alkohol nachgewaschen, einen Teil des Filtrates zur Bestimmung des hämolytischen Index verwandt, den Rest auf dem Wasserbade eingedampft und den Rückstand im evakuierten Dampftrockenschrank getrocknet; er wog 6,074 g und hatte einen hämolytischen Index von 1 : 119 000 oder, auf Droge berechnet, von 1 : 106 900. Der Gesamtrückstand betrug 6,135 g. In gleicher Weise wurde ein zweiter und dritter Auszug dargestellt:

	Gewicht des Rückstandes	Hämolytischer Index auf die Droge berechnet	Hämolytischer Index des Rückstandes
Erster Auszug	6.135 g	106.900	119.000
Zweiter „	0.887 g	12.500	119.000
Dritter „	0.211 g	2.500	46.900

Der hämolytische Index des Knollenpulvers ist daher 121 900, jener der Rückstände durchschnittlich 117 000.

Aus diesen Bestimmungen und den Versuchen mit verschiedenen Lösungsmitteln ergibt sich:

1. Mit Hilfe einer großen Menge Wassers ist es möglich, die Gesamtmenge des Saponins zu extrahieren. Andauerndes Kochen zerstört aber das Saponin teilweise.

2. Bei der Extraktion mit 90%igem Alkohol erhält man einen Auszug vom gleichen hämolytischen Index wie die Auszüge mit 70%igem Alkohol und Methylalkohol; sein Rückstand zeigt aber einen viel höheren hämolytischen Index. Es gehen also bei der Extraktion mit 70%igem Alkohol und Methylalkohol größere Mengen von Begleitstoffen in Lösung.
3. Zur Darstellung des Rohproduktes in möglichst reiner Form ist nachstehend beschriebenes Verfahren am geeignetsten:

Man extrahiert das Knollenpulver dreimal hintereinander je ein bis zwei Stunden lang mit der fünffachen Menge 90%igen Alkohols im kochenden Wasserbad. Jedesmal filtriert man noch heiß durch eine Nutsche und preßt das Extraktionsgut möglichst vollständig aus. Die Auszüge läßt man zwei bis drei Tage lang an einem kühlen Orte stehen. Es haben sich dann aus dem ersten Auszuge größere Mengen einer hellgelben Substanz abgeschieden. Man nutscht sie ab und gewinnt so aus den Knollen etwa 7 % Rohprodukt vom hämolytischen Index 1 : 413 000. Die aus den beiden anderen Auszügen abgeschiedene Menge ist gering. Man filtriert nicht ab, sondern dampft auf ein Achtel des ursprünglichen Volumens ein und erhält dann nach zwei- bis dreitägigem Stehen aus dem zweiten Auszug 4 %, aus dem dritten Auszug nahezu 1 % Rohprodukt. Der filtrierte erste Auszug wird auf ein Viertel des ursprünglichen Volumens eingeengt und wieder zwei bis drei Tage lang stehen gelassen. Man gewinnt so noch etwa 3,5 % Rohprodukt vom hämolytischen Index 1 : 413 000. Die Ausbeute beträgt somit insgesamt etwa 15,5 % der Droge. Durch Vereinigung der eingeengten Auszüge und Abdestillieren von Alkohol erhält man schließlich eine dickflüssige Lösung, die nach längerem Stehen zu einem Brei erstarrt, aus dem man durch Absaugen ein stark verunreinigtes Rohprodukt von niedrigem hämolytischen Index gewinnen kann. Das Rohprodukt reduziert Fehlingsche Lösung.

Da das Schneiden, Trocknen und Zerkleinern der Cyclamenknollen zeitraubend, letzteres wegen der Reizung der Schleimhäute auch lästig ist, wurde versucht, das Cyclamin aus den frischen Knollen herzustellen, und zwar habe ich 50 g frische geschälte Knollen unter Zusatz von Seesand im Porzellanmörser so lange verrieben, bis die Masse homogen war. Sie wurde hierauf mit 165 ccm 96%igem Alkohol versetzt, dessen Konzentration infolge des Wassergehaltes der Knollen (etwa 75 %) auf etwa 80 % sank. Nun kochte ich eine halbe Stunde lang am Rückflußkühler, preßte den Auszug vom Rückstand ab und extrahierte nochmals mit 300 ccm 80%igem Alkohol. Die vereinigten Extrakte wurden im Vakuum bis auf ein Viertel des Volumens eingeengt und dann der Kristallisation überlassen. Der hämolytische Index des abgepreßten Rückstandes war 1 : 52, d. h. die zweimalige Extraktion mit Alkohol hatte praktisch das gesamte Cyclamin entzogen. Dieses „nasse“ Verfahren wird überall dort mit Vorteil Verwendung finden, wo das Ausgangsmaterial sofort verarbeitet werden kann, d. h. nicht erst in eine aufbewahrungsfähige Form gebracht werden soll.

Die ebenfalls versuchte Abscheidung des Cyclamins durch „Aussalzen“ mit Ammonsulfat erwies sich als nicht empfehlenswert.

Das aus den alkoholischen Auszügen gewonnene Rohsaponin enthält neben Zucker und Stärke auch Farbstoffe und einen dem Cyclamin ähnlichen gelben Stoff, der hartnäckig dem Rohprodukt anhaftet und selbst durch oftmaliges Umkristallisieren nicht völlig zu entfernen ist; er läßt sich jedoch, wie später ausgeführt werden wird, ausschalten.

d) Reinigung des Rohproduktes.

Das Rohprodukt ist je nach der Art der Gewinnung verschieden. Bei Verwendung von geschälten und bei gewöhnlicher Temperatur getrockneten Knollen sind die alkoholischen Extrakte weniger stark gefärbt, als wenn man mit ungeschälten im Trockenschrank getrockneten Knollen arbeitet. Dementsprechend erwiesen sich auch die durch Eindampfen erhaltenen Abscheidungen als mehr oder weniger mit dunkel gefärbten Substanzen verunreinigt. Zur Gewinnung eines bereits ziemlich gereinigten Saponins eignet sich die Extraktion mit 90%igem Alkohol besser als die mit 70%igem Alkohol, der eine schmierige und schwer zu trocknende Substanz liefert. Ich habe zunächst Versuche angestellt, die Reinigung durch Umkristallisieren durchzuführen.

1. Es wurde versucht, 1 g getrocknetes Rohprodukt in 4 ccm heißem 96%igem Alkohol zu lösen, was nur zum geringsten Teil gelang. Aus der heiß filtrierten Lösung schied sich eine halbflüssige Masse ab, in der, wie eine Bestimmung des hämolytischen Index zeigte, erhebliche Mengen Saponin vorhanden waren, ohne daß es gelang, mit Hilfe von konzentriertem Alkohol Kristalle zu erhalten.

2. 1 g getrocknetes Rohprodukt wurde in 4 ccm Methylalkohol gelöst. Aus der heiß filtrierten Lösung schied sich beim Erkalten Saponin in amorpher Form ab, das sich nicht gut abnutschen ließ.

3. 1 g getrocknetes Rohprodukt wurde in 4 ccm 70%igem Alkohol gelöst. Die heiß filtrierte Lösung erstarrt nach kurzem Stehen unter körniger Ausscheidung des Cyclamins, das sich gut abnutschen läßt. Das anfangs ausgeschiedene Cyclamin bestand aus Kristallnädelchen, die zu Garben und Sternen vereinigt waren; der dicke Kristallbrei, der schließlich erhalten wird, ist aber nicht durchwegs kristallisiert, und noch gefärbt. Deshalb wurden bei einem zweiten Versuch auf 1 g 10 ccm 70%iger Alkohol verwendet. Nun bestand der ausfallende Körper durchwegs aus Garben und Sternchen, setzte sich gut ab und war fast farblos. Das fortgesetzte Umkristallisieren aus 70%igem Alkohol eignet sich vortrefflich zur Reinigung des Rohproduktes; allerdings verliert man wegen der Löslichkeit des Cyclamins in kaltem 70%igem Alkohol etwas Substanz. Aus den Mutterlaugen ist das Cyclamin deshalb schwer zu gewinnen, weil man beim Einengen wiederum eine Gallerte erhält. Über die Ausbeuteverhältnisse beim Umkristallisieren mit 70%igem Alkohol gibt ein Versuch Aufschluß, bei dem 1 g reines Cyclamin, das in 10 ccm 70%igem Alkohol umgelöst, nach zweitägigem Stehen abgenutscht, getrocknet und gewogen wurde, rund 0.8 g umkristallisiertes Cyclamin lieferte; der Verlust betrug also 20%.

Zur Reinigung des gelben Rohproduktes vom durchschnittlichen hämolytischen Index 1 : 400 000, das bei der Extraktion mit 90%igem Alkohol aus geschälten, bei gewöhnlicher Temperatur getrockneten Knollen erhalten wird, kann man wie folgt verfahren: Man kristallisiert einmal aus nicht mehr als der unbedingt notwendigen Menge 70%igem Alkohol um. Das so erzielte noch ziemlich rohe Produkt läßt sich dann durch sechs- bis siebenmaliges Umkristallisieren aus höherprozentigem Alkohol (88—90%) in ziemlich weißes, jedoch nicht durchwegs kristallisiertes Cyclamin überführen. Zu seiner vollständigen Reinigung kristallisiert man noch zwei- bis dreimal aus 80%igem Alkohol um, wobei sich das Cyclamin in schönen Rosetten an der Gefäßwand absetzt. Dieses Verfahren ist nicht mit großen Verlusten verbunden, weil sich das Cyclamin in 90%igem Alkohol nur wenig löst und man das wenige Gelöste durch Einengen der Mutterlauge kristallisiert zurückgewinnen kann.

Schneller als nach dem eben beschriebenen Verfahren gelangt man ans Ziel, wenn man das zweimal aus 70%igem Alkohol umkristallisierte Rohcyclamin, mit der dreifachen Gewichtsmenge 96%igem Alkohol am Rückflußkühler 10 Minuten lang kocht und hierauf schnell absaugt. Am Filter bleibt fast reines Cyclamin zurück, während sich die Beimengungen des Rohproduktes vermischt mit Cyclamin aus dem Filtrate beim Erkalten in Gestalt eines intensiv gelb gefärbten Stoffes abscheiden. Das am Filter zurückgebliebene Cyclamin braucht zu seiner Reinigung bloß zwei- bis dreimal aus 80%igem Alkohol umkristallisiert zu werden. Natürlich ist hier die Gesamtausbeute ungünstiger.

Schließlich sei noch der Vollständigkeit halber eines Versuchs gedacht, die Reinigung durch Dialyse zu bewirken. Sie erwies sich trotz eines scheinbar günstigen Anfangsbefundes praktisch als nicht verwertbar.

e) Eigenschaften des Cyclamins.

Das Cyclamin stellt ein weißes Pulver dar, das sich leicht in verdünntem Alkohol, Essigsäure, Pyridin und Alkalien, schwer in Äther, Aceton und Essigäther und gar nicht in Chloroform und in aromatischen Lösungsmitteln wie Benzol, Benzin, Cymol u. dgl. löst. In konzentriertem Alkohol ist Cyclamin auch in der Hitze nur wenig löslich, verdünnter Alkohol dagegen nimmt in der Hitze große Mengen auf, wobei die Lösung klar bleibt. Versetzt man eine heiß gesättigte Lösung in 70%igem Alkohol mit Wasser, so trübt sie sich und erstarrt beim Erkalten zu einer Gallerte. In Wasser ist Cyclamin in der Hitze gut löslich, doch werden solche Lösungen in der Kälte trübe und bei hoher Konzentration dick. Die Schaumzahl (nach L. Kofler) beträgt 1 : 14.300. — Nach Ansicht der älteren Autoren ist Cyclamin nicht kristallisierbar. Erst Mutschler erhielt manchmal ein Präparat, das sich unter dem Mikroskop als ein Haufwerk um einen Punkt gruppierter Nadeln erwies. Ein brauchbarer Maßstab für die Beurteilung der Reinheit der Substanz und für die Wahl der Reinigungsverfahren ist neben dem hämolytischen Index, die Einheitlichkeit der Kristalle, der Aschengehalt und die Elementarzusammen-

setzung. Durch wiederholtes Umkristallisieren und Trocknen bei 100—110° im Vakuum gelingt es ein Cyclamin mit folgenden Konstanten zu erhalten: 1. Hämolytischer Index: 1 : 640 000, 2. Schmelzpunkt: 251—253°, 3. Aschengehalt: 0.02—0.1/%, 4. $(\alpha)_{20}^{D}$ —22° (in Pyridin). Das Kohlenwasserstoffverhältnis war bei diesem Produkt, wenn man es fraktioniert umkristallisierte, konstant.

Das Cyclamin kristallisiert aus verdünntem Alkohol, die Konzentration kann von 65 bis 90 Vol.% schwanken, in Form von Kristallgarben und Sternchen. Die Kristallisation aus 80%igem Alkohol dagegen besteht aus kreisrunden Anhäufungen von Kristallnädelchen. die bei langsamer Abscheidung mit freiem Auge sichtbar sind.

Im Schrifttum wird angegeben, daß Cyclamin hygroskopisch sei und daher an der Luft in eine zerreibliche oft auch durchsichtige Masse übergehe. Das ist so nicht richtig; das reine Produkt verändert sich an der Luft äußerlich nicht. Beim Trocknen im Vakuum über Chlorcalcium gibt es jedoch nicht alle Feuchtigkeit ab. Im Vakuum bei 100—110° verliert das lufttrockene Cyclamin 2—5% an Gewicht. Wenn man es lange Zeit der Luft aussetzt, nimmt es etwas, und zwar nicht mehr als 5%, Feuchtigkeit auf. In konzentrierter Salpetersäure löst sich Cyclamin unter Bildung rotbrauner Dämpfe; beim Hinzufügen von Wasser fällt aus der Lösung ein gelblichweißer voluminöser Niederschlag aus, dessen Untersuchung noch aussteht. Wird Cyclamin mit $n/_{10}$ KOH gekocht, so löst es sich anfangs auf, bei längerem Kochen aber scheidet sich ein perlmutterglänzender kristallinischer Niederschlag ab, was zur Annahme einer „Acidität" des Cyclamins Anlaß gab. Um Klarheit zu gewinnen, habe ich Cyclamin in wenig Alkohol gelöst, Wasser hinzugefügt und mit Methylrot, Phenolphthalein, Lackmustinktur und Methylorange titriert. Schon der erste Tropfen Kalilauge bewirkte stets dauernden Farbenumschlag. Da Masson andere Beobachtungen verzeichnet, habe ich die Titration genau so wie er sie beschreibt, mit reinstem Cyclamin durchgeführt. Es trat kein Verbrauch von Bariumhydroxyd ein. Was Masson gefunden hat, rührt von Verunreinigungen her, die dem Cyclamin bei der von ihm gewählten Darstellungsweise anhaften mußten.

In der Annahme, daß der vorerwähnte perlmutterglänzende Niederschlag vielleicht das Kaliumsalz einer durch Lactonringsprengung entstandenen Säure sein könne, wurde 1 g Cyclamin mit 25 ccm $n/_{10}$ Kalilauge versetzt und eine Stunde lang gekocht. Nach dem Erkalten habe ich mit 25 ccm $n/_{10}$ Salzsäure neutralisiert, die ausgeschiedenen Kristalle abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Aus 96%igem Alkohol erhielt man Kristalle, die unter dem Mikroskop solchen von sehr reinem Cyclamin ähnelten, wenngleich sie dem freien Auge infolge ihres perlmutterartigen Glanzes anders erschienen. Asche konnte nicht nachgewiesen werden, der hämolytische Index war gleich dem von Cyclamin, die Löslichkeit in Wasser jedoch größer. Die Frage, ob hier lediglich eine zweite Form des Cyclamins oder ein Umwandlungsprodukt vorliegt, muß durch weitere Untersuchungen entschieden werden.

Obgleich Cyclamin sowohl in Alkohol als auch in Alkalien löslich ist, läßt es sich doch durch letztere aus der alkoholischen Lösung ausfällen, sofern die Lösung möglichst wasserfrei ist. Dies erhellt aus folgendem Versuch:

0.5 g Cyclamin wurden in so viel 96%igem Alkohol gelöst, daß die Lösung gesättigt war; dann habe ich mit alkoholischer Kalilauge gefällt, bis kein Niederschlag mehr entstand. Nach eintägigem Stehen wurde die oben stehende klare Flüssigkeit abgegossen, das übrige an der Saugpumpe abfiltriert und mit Alkohol gut gewaschen, bis sich Lackmuspapier nicht mehr bläute. Der Niederschlag bestand aus weißen Flocken, ähnlich denjenigen von frischgefälltem Aluminiumhydroxyd, und ließ sich äußerst schwer abfiltrieren. Aus 70%igem Alkohol umkristallisiert und getrocknet, stellte die Substanz einen weißen, spröden, amorphen Körper dar. Die Fällung war ein Gemisch von kugeligen, mikroskopisch kleinen Sphärolythen, deren Oberfläche mit stacheligen Auswüchsen bedeckt war, und von Kristallen, die wie bei Cyclamin aus zu Garben vereinigten Nadeln bestehen. Versucht man die pseudokristallinische Form rein zu erhalten, was durch Umkristallisieren aus Alkohol geschehen kann, so vermehren sich die Cyclaminkristalle, bis man nach etwa 8maligem Umkristallisieren reines Cyclamin erhält. Aus der Lösung dieses Körpers wurde, jedoch ohne Erfolg, ein Ag-, Pb- und Hg-Salz zu erhalten versucht.

Versuche, Verbindungen des Cyclamins, z. B. eine Methylverbindung, herzustellen, führten vorläufig zu keinem Ergebnis.

Eine der wichtigsten Eigenschaften des Cyclamins ist sein Spaltungsabbau durch Hydrolyse; sie wird später eingehend besprochen werden.

Im Schrifttum finden sich endlich auch Angaben über das Verhalten des Cyclamins gegen Enzyme u. dgl. So führt T u f a n o w aus, daß die Zersetzung des Cyclamins, wie bereits M u t s c h l e r gezeigt habe, außer durch andauerndes Kochen seiner Lösungen ohne Säurezusatz in verschlossenen Flaschen, auch noch durch Bierhefe bewirkt werden kann; andere widersprechen dem. Zur Entscheidung der Streitfrage wurden zu je 10 ccm Peptonwasser und 1 ccm 5%iger wässeriger Cyclaminlösung hinzugefügt: a) Θ, b) 0.3 ccm 5%iger wässeriger $BaCl_2$-Lösung, und c) 0.1 ccm $n/_{10}$ HCl. Der Zusatz von Bariumchlorid und Salzsäure erfolgte, um die Giftwirkung des Cyclamins auf die Gärungsorganismen abzuschwächen. Nach Sterilisierung der Röhrchen wurde geimpft, u. zw.: a) mit Preßhefe, b) und c) mit Kulturhefe. Während die Proben mit Kulturhefe nicht in Gärung gerieten, begannen die mit Preßhefe versetzten nach einiger Zeit zu gären. Da Salzsäurezusatz der Hefe am zuträglichsten ist, verwendete ich für die weiteren Versuche bloß Nährböden mit einem Gehalt von 1% $n/_{10}$ HCl. Die positiv ausgefallenen Versuche mit Preßhefe wurden in der Art fortgesetzt, daß ich ein Gärkölbchen a) mit 7 ccm Peptonwasser, 0.4 ccm Salzsäure, 8 ccm 5%iger Cyclaminlösung nebst einem Körnchen Preßhefe und ein zweites Kölbchen b) mit 15.4 ccm Peptonwasser, 0.4 ccm Salzsäure und einem Körnchen Preßhefe beschickte.

Beide kamen in einen Thermostaten von 25° und wurden nach je 24 Stunden gewogen. Das Ergebnis war folgendes:

	Gewichtsverlust		daraus ber. sich CO_2
1. Tag	a) 0.0977 g	b) 0.0714 g	0.0263 g
2. Tag	0.2129 g	0.1370 g	0.0759 g
3. Tag	0.3065 g	0.2034 g	0.1031 g
4. Tag	0.3831 g	0.2650 g	0.1189 g
5. Tag	0.4995 g	0.3313 g	0.1682 g
6. Tag	0.6713 g	0.4610 g	0.2103 g
7. Tag	0.7684 g	0.5490 g	0.2191 g
8. Tag	0.8405 g	0.6136 g	0.2269 g
9. Tag	0.9483 g	0.7030 g	0.2453 g
10. Tag	1.0255 g	0.7700 g	0.2555 g

In den ersten fünf Tagen des Versuches zeigte die Flüssigkeit äußerlich keine Veränderung, später wurde sie schleimig und roch penetrant faulig. Unter dem Mikroskop konnte man trotz des großen Cyclamingehaltes Fäulnisbakterien feststellen. Der hämolytische Index war unverändert, d. h. das Cyclamin wird durch Preßhefe nicht vergoren; die gebildete Kohlensäure konnte nur von einer Selbstvergärung der Hefe herrühren. Tatsächlich war die Hefe am 5. Tage bereits so stark geschwächt, daß die Bakterienkeime überwucherten und die abgestorbenen Hefezellen in Fäulnis übergingen. Die weitere Entwicklung von Kohlensäure ist auf diesen Prozeß zurückzuführen. Die gegenteilige Behauptung M a s s o n s von der Spaltbarkeit des Cyclamins ist irrig.

Da eine Hydrolyse durch die gewöhnliche Enzymgärung somit ausgeschaltet war, stellte ich Versuche mit reinen Zuchthefen von Bier-, Wein- und Preßhefen an; auch sie verliefen negativ, ebenso Versuche mit akklimatisierten Kulturhefen, die durch eine langwierige Akklimatisation an 1.5%ige Cyclaminlösung gewöhnt worden waren. Nicht anders steht es mit der nach den Erfahrungen, die man bei Radix saponaria gesammelt hat, nicht unmöglichen Einwirkung eines hypothetischen „autochthonen" Enzyms aus den Knollen von Cyclamen europaeum L. selbst. Im Frühjahr gesammeltes Material von bekanntem Gehalt an Cyclamin wurde fein zerrieben, in den Thermostaten gebracht und 3 Tage lang bei 25° darin belassen; eine Änderung des hämolytischen Indexes trat nicht ein. Ebensowenig war dies der Fall bei 100 ccm einer 5.256 g Cyclamin enthaltenden physiologischen Kochsalzlösung, die ich mit 1.1765 g Masse eines keimenden gut zerriebenen Knollens versetzt hatte und deren hämolytischer Index bekannt war. Es ließ sich daran nach drei Tagen mit Hilfe der hämolytischen Bestimmung keine Verminderung des Cyclamingehaltes nachweisen.

Es war schließlich noch eine besondere Gärwirkung durch Bakterien und Schimmelpilze denkbar, weil sich ja bei den Versuchen mit Preßhefe Bakterienbildung beobachten ließ. Als Nährsubstrat dienten geschälte Cyclamenknollen, die zur Zerstörung des pflanzlichen Gewebes im Mörser mit feinem Seesand gut verrieben worden waren. Die Probe 1 wurde mit einem Gemisch gewöhnlicher Schimmelpilze (Penicillium Aspargillus und Mucor) geimpft, Probe 2 mit Bakterien,

die einem faulenden Cyclamenknollen entnommen waren (Kugel- und Stäbchenbakterien), während Probe 3 zur Bestimmung des hämolytischen Indexes mit 50%igem Alkohol versetzt wurde. Die Kölbchen blieben fast durch zwei Monate im Thermostaten stehen und waren nach dieser Zeit völlig von Pilzhyphen durchsetzt; ihr Inhalt erwies sich als zur Gänze verfault. Wässerige Auszüge aus den drei Kölbchen ergaben denselben hämolytischen Index; Cyclamin wird also anscheinend auch durch Bakterien- und Schimmelpilzenzyme nicht abgebaut.

f) Zusammensetzung des Cyclamins.

Die Analyse des gereinigten und bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Cyclamins lieferte folgende Werte:

4.627 mg Sbst.: 9.28 mg CO_2, 3.295 mg H_2O = 54.70% C, 7.97% H. — 3.548 mg Sbst.: 7.105 mg CO_2, 2.625 mg H_2O = 54.62% C, 8.28% H. — 4.52 mg Sbst.: 9.06 mg CO_2, 3.20 mg H_2O = 54.67% C, 7.92% H. — Im Mittel 54.67% C, 8.06% H.

Die Molekulargewichtsbestimmung nach Eykmann (Gefriermethode mit Phenol, K = 76) lieferte nachstehende Zahlen:

0.5331 g Cyclamin in 9.4578 g Phenol ergaben Δ 0.46° = Molekulargewicht 882.3. — 0.393 g Cyclamin in 7.9444 g Phenol ergaben Δ 0.36° = Molekulargewicht 989.4. — 0.4228 g Cyclamin in 8.0338 g Phenol ergaben Δ 0.34° = Molekulargewicht 1114.5. — Im Mittel 995.4.

Die Genauigkeit läßt mit Rücksicht auf die geringe Depression zu wünschen übrig, eine andere Methode ist aber nicht anwendbar. Welche Schlüsse aus den gewonnenen Zahlen auf die elementare Zusammensetzung des Cyclamins gezogen werden können, wird später erörtert werden. (S. 438.)

2. Die Hydrolyse des Cyclamins.

Was im Schrifttum über die Vorgänge bei der hydrolytischen Spaltung des Cyclamins angegeben ist, widerspricht sich fast durchwegs. Zum besonderen Verständnis sei ein Teil dieser Angaben kurz wiedergegeben:

Nach de Luca spaltet das reine „mannitfreie“ Cyclamin durch Einwirkung von Hefe Glucose und Mannit ab. Klinger bestimmte die bei der Spaltung durch verdünnte Schwefelsäure auftretenden Mengen an Spaltungskörper und Zucker. Er fand für die Menge des ersteren 65.38%, für letzteren 20.07% und stellt die Gleichung auf:



$$C_{20}H_{34}O_{10} + H_2O = C_{14}H_{24}O_5 + C_6H_{12}O_6.$$

Tufanow erhielt bei der Spaltung in 1%iger Lösung, von der er 30 ccm einmal mit je 1 ccm, und das zweitemal mit je 2 ccm Salzsäure (vom spez. Gew. 1.126) und in einer dritten Reihe mit je 2 ccm konzentrierter Schwefelsäure versetzte:

1. Reihe 41.13% Cyclamiretin und 41.06% Zucker (auf Traubenzucker berechnet). — 2. Reihe 38.51% Cyclamiretin und 61.13% Zucker (auf Traubenzucker berechnet). — 3. Reihe 37.61% Cyclamiretin und 59.98% Zucker (auf Traubenzucker berechnet).

Martius schreibt: „Kocht man Cyclamin mit verdünnten Säuren, so befindet sich Traubenzucker in Lösung. Die Spaltung geht unter Aufnahme von zwei Molekülen Wasser vor sich". Mutschler sagt: „Bei der quantitativen Bestimmung des Spaltungskörpers und des Zuckers erhielt ich 35.58% Spaltungskörper und 50.32% Zucker." Michaud gibt an, daß das Cyclamin in Cyclamiretin und ein neues Kohlehydrat „Cyclamose" gespalten werde. Raymann erhielt bei der Hydrolyse eine linksdrehende Lösung ($[\alpha]_{20}^{D}$ = —1° 37′ im 10-cm-Rohr) von Fructose und einen rechtsdrehenden Zucker. Er berechnet aus dem Reduktionsvermögen und dem Drehungsvermögen 60.8% Fructose und 39.2% der rechtsdrehenden Zuckerart im Verhältnis 3:2. Bei der Oxydation mittels Salpetersäure konnte er nicht das charakteristische Salz der Zuckersäure nachweisen, was er so erklärt, daß infolge des großen Überschusses an oxydationsfähiger Fructose der rechtsdrehende Zucker bei der Reaktion geschützt werde. Auch nach der Entfernung der Fructose gelang es ihm nicht, ein Osazon aus der nunmehr rechtsdrehenden Lösung abzuscheiden. Er bezeichnet den vorliegenden Zucker als „Cyclose". Endlich beschäftigte sich auch Plzàk mit den bei der Hydrolyse erhaltenen Zuckern. Es gelang ihm, durch Destillation mit 12%iger Salzsäure die Gegenwart von 24.38% einer nicht näher charakterisierten Pentose nachzuweisen. Weiter hat er den Traubenzucker mit Hilfe des Osazons und der Zuckersäure identifiziert. Eine Prüfung auf *l*-Arabinose verlief negativ. Er nahm an, daß die von ihm ein einziges Mal mit *p*-Bromphenylhydrazin nachgewiesene Arabinose aus einem Pentosan, das dem Cyclamin hartnäckig anhaftet, entstanden sei. Die von Raymann beschriebene „Cyclose" konnte er nicht auffinden. Es ist somit bisher eigentlich neben dem Cyclamiretin nur Traubenzucker sicher nachgewiesen. Die Bildung eines zweiten zuckerartigen Spaltungskörpers, einer Pentose, wird vermutet, er konnte jedoch noch nicht identifiziert werden. Die Ausfüllung dieser Lücken war meine nächste Aufgabe.

Über das Cyclamiretin, dem wichtigsten Umwandlungsprodukt des Cyclamins wird auf Seite 436 berichtet werden. Die zunächst zu besprechenden Versuche betreffen den Nachweis und die Bestimmung der bei der Spaltung auftretenden Zuckerarten. Das verwendete Cyclamin war aschefrei und enthielt 5.13% Wasser. Der Gang der Untersuchung unterschied sich nicht von dem üblichen[20]); er wich nur dort ab, wo es die besonderen Verhältnisse erheischten.

a) Farbenreaktionen.

Orzinreaktion nach Bial: Nach Zusatz von 18 ccm der Bialschen Lösung zu einer solchen von 25 mg Cyclamin in 7 ccm Wasser und halbstündigem Digerieren wurde die anfangs gelbe Flüssigkeit blaugrün; der Farbstoff ging beim Schütteln mit 20 ccm furfurolfreiem Amylalkohol in diesen über. Im Spektroskop war ein Band in Rot zu bemerken, das auf die Gegenwart von Pentosen schließen läßt.

---

[20]) A. W. van der Haar, a. a. O.

Phloroglucinreaktion nach Wheeler und Tollens. Ich löste 25 mg Cyclamin in 19 ccm Wasser, setzte 18 ccm 37%ige Salzsäure und etwas Phloroglucin zu und erwärmte auf dem Wasserbade während kurzer Zeit. Die hellgelbe Flüssigkeit wurde braun und schließlich dunkelgrün. Im Spektroskop konnte ungefähr bei 720 ein für Pentosen kennzeichnendes Band festgestellt werden.

Orzinreaktion nach A. Neumann. 100 mg reinstes Cyclamin wurden in 20 ccm Wasser gelöst. 10 Tropfen dieser Lösung, 5 ccm Eisessig und einige Tropfen einer 5%igen alkoholischen Orzinlösung zusammen zum Sieden erhitzt und dann tropfenweise unter Umschütteln mit konzentrierter Schwefelsäure versetzt, bis eine deutliche Färbung sichtbar blieb. Hierbei schlug die anfangs violette Färbung in Rotbraun um, das sich beim Verdünnen mit Wasser nicht änderte (Anwesenheit von *d*-Glucose und *l*-Arabinose!).

Anilinreaktion nach R. und O. Adler. In eine zum Sieden erhitzte Lösung von Anilin in Eisessig 1 : 1 wurde etwas Cyclamin und einige Tropfen konzentrierte Salzsäure eingetragen. Es entstand die tiefrote Färbung, die von essigsaurem Furfurolanilin herrührt.

b) Prüfung auf die Glucuronsäuregruppe.

1. 2 g Cyclamin wurden in einer Druckflasche im kochenden Wasserbad 10 Stunden lang mit 100 ccm 5%iger Schwefelsäure behandelt, die Flüssigkeit mit Barytwasser unter Benützung von Kongorot als Indicator neutralisiert, dann filtriert, der Niederschlag ausgewaschen und das Filtrat auf dem Wasserbade eingeengt. Nach dem Abkühlen fügte ich einen geringen Überschuß normalen Bleiacetats hinzu, filtrierte, versetzte das Filtrat mit basischem Bleiacetat und ließ über Nacht stehen. Der gebildete Niederschlag wurde auf einer Nutsche gesammelt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in 20 ccm 19%iger Salzsäure gelöst und mit 0.15 g Naphthoresorcin eine Minute lang digeriert. Nach dem Abkühlen auf ungefähr 50° schüttelte ich mit der doppelten Menge Benzol aus; es blieb farblos (Abwesenheit der Glucoronsäuregruppe!).

2. Bei einer anderen Spaltung wurde mit Bariumcarbonat neutralisiert, die beim Eindampfen erhaltene Masse mehrere Male mit 96%igem Alkohol ausgekocht, der Rückstand mit Wasser ausgezogen und der Auszug mit soviel $n/_{100}$ Schwefelsäure versetzt, bis im Filtrat kein Bariumsalz mehr nachweisbar war. Im übrigen verfuhr man wie bei 1; das Benzol blieb farblos (Abwesenheit von Säuren!).

c) Prüfung auf *d*-Glucose.

1. 5 g Cyclamin wurden mit 125 ccm 5%iger Schwefelsäure in einer Druckflasche 5 Stunden lang im Wasserbade erhitzt und hierauf vom Cyclamiretin abfiltriert. Das Filtrat habe ich mit Bariumcarbonat neutralisiert, die schwefelsäurefreie Lösung auf 500 ccm gebracht und einen Teil davon (100 ccm) auf 20 ccm eingeengt. Nach Zusatz von 2 g salzsaurem Phenylhydrazin und 3 g Natriumacetat, und Digerieren auf dem Wasserbade schied sich nach einer halben Stunde ein Osazon aus, das getrocknet und aus 70%igem Alkohol umkristallisiert

einen Schmelzpunkt von 205° hatte und aus schönen, gelben, zu Garben gruppierten Nädelchen bestand.

2. Eine Menge von 10.6 g Cyclamin wurde mit 300 ccm 3%iger Schwefelsäure auf dem Glycerinbad 30 Stunden lang erhitzt, dann vom Cyclamiretin abfiltriert, das Filtrat mit Bariumcarbonat unter beständigem Umrühren zur Trockene verdampft, der Rückstand mit 200 ccm 90%igem Alkohol eine halbe Stunde lang auf dem Wasserbad digeriert, vom Rückstand abgepreßt und diese Operation nochmals wiederholt. Die vereinigten und zur Sirupdicke eingedampften Filtrate habe ich mit 300 ccm 96%igem Alkohol aufgenommen, mit Tierkohle entfärbt und im Vakuum eingeengt. 1 g des so erhaltenen Sirups mit 2 g salzsaurem Phenylhydrazin und 3 g (in 20 ccm Wasser gelöstem) Natriumacetat versetzt, lieferte beim Digerieren auf dem Wasserbad ein Osazon, das getrocknet und aus 70%igem Alkohol umkristallisiert die auf die *d*-Glucose hindeutenden zu Garben vereinigten Nädelchen zeigte. Bei mehreren in den Bedingungen abgeänderten Hydrolysen war der Befund derselbe. Zum Zwecke der völlig sicheren Identifizierung wurde noch die

d) Zuckersäurereaktion

ausgeführt. 100 ccm der von der Hydrolyse beim Versuch 2 herrührenden Lösung wurden zu einem Sirup eingeengt, mit 60 ccm Salpetersäure vom spez. Gew. 1.15 versetzt und auf dem Wasserbade unter Ersatz des verdampfenden Wassers erhitzt. Nach eintägigem Stehen hatten sich Kristalle ausgeschieden, die getrocknet bei 102° schmolzen und sich nicht aus verdünnter Natronlauge umkristallisieren ließen. Ich löste sie wieder in Wasser auf, engte die Lösung bis zur Sirupdicke ein, neutralisierte mit Kaliumcarbonat, filtrierte, und ließ das Filtrat nach dem Ansäuern mit Essigsäure einige Tage lang stehen; es schied sich saures zuckersaures Kalium aus, das ich in neutrales zuckersaures Silber überführte.

Bei der Analyse gaben 0.2514 g dieser Substanz 0.1279 g, d. s. 50.89%, Silber, was der Theorie entspricht.

e) Farbenreaktionen mit der hydrolysierten Lösung von Cyclamin.

Ketosereaktion nach Seliwanoff. 10 ccm der Zuckerlösung, 10 ccm rauchende Salzsäure und 4 ccm der vorgeschriebenen Resorcinlösung eine halbe Minute lang im Wasserbad erhitzt, lieferten nur eine schwach gelbe Färbung, die auf Zusatz von Alkohol bestehen bleibt (Abwesenheit von Ketosen!). Auch die Seliwanoffsche Reaktion in der Modifikation von Wechnizen (statt wässeriger Salzsäure alkoholische Salzsäure) verlief negativ.

Reaktion nach Ihl-Pechmann: 5 ccm der Lösung wurden mit 10 Tropfen einer 20%igen Diphenylaminlösung in absolutem Alkohol und 1 ccm konzentrierter Salzsäure 10 Minuten lang im Wasserbad erwärmt, ohne daß Blaufärbung auftrat (Abwesenheit von Fructose!).

Aldosenreaktion nach Berg. 30 ccm eines gereinigten Sirups wurden mit 10 ccm frisch bereitetem Bromwasser auf 70° er-

wärmt und auf dem Wasserbade vom überschüssigen Brom befreit. Beim Versetzen der Flüssigkeit mit 10 ccm Eisenchlorid und 2 Tropfen 35%iger Salzsäure trat eine starke Gelbfärbung ein, die auf die Gegenwart von Aldosen schließen läßt.

Schaffer-Arbenssche Reaktion auf Methylpentosen: 10 ccm der Lösung gaben nach längerem Erhitzen mit 20 ccm Salzsäure vom spez. Gew. 1.06 und 0.2 g Vanillin eine Blaufärbung. Ausfall somit positiv!

Ähnlich verlief die Rosenthalersche Reaktion auf Methylpentose, in dem 10 ccm der Lösung beim Erhitzen mit 10 ccm rauchender Salzsäure und 20 ccm Aceton im Wasserbad eine himbeerrote Färbung lieferten, die auch im Dampfbad bestehen blieb.

Naphthoresorcinreaktion nach Tollens-Neuberg. 100 ccm der Lösung wurden im Vakuum zur Trockene abgedampft, mit 4 ccm konzentrierter Salzsäure, 4 ccm Wasser und 0.1 g Naphthoresorcin versetzt, eine halbe Minute lang auf dem Wasserbade digeriert, auf 50° abgekühlt und mit 8 ccm Benzol ausgeschüttelt. Es entstand ein tiefblauer Niederschlag, jedoch blieb das Benzol farblos. Es war also Glucuronsäure nicht vorhanden.

f) Identifizierung der Pentose.

1. 100 ccm der von der Hydrolyse stammenden Lösung wurden auf 30 ccm eingeengt und mit 50 ccm 96%igem Alkohol und 3 g Diphenylhydrazin auf dem Wasserbade digeriert. Den verdampften Alkohol habe ich nach einer halben Stunde wieder ergänzt, die Lösung über Nacht stehen gelassen, das gebildete weiße Hydrazon am nächsten Tage abfiltriert, im Exsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet und aus 96%igem Alkohol umkristallisiert. Es besteht aus schönen Nadeln, die bei 203° schmelzen. Zum Nachweis der Pentose in diesem Hydrazon wurde ein Teil davon der Furfuroldestillation in der Art unterworfen, daß ich in je 10 Minuten 30 ccm destillierte. Dies geschah siebenmal. Nach dem Auffüllen mit Salzsäure vom spezifischen Gewicht 1.06 auf 400 ccm und Hinzufügen einer Lösung von Phloroglucin in Salzsäure schied sich das schwarze Furfurolphloroglucid ab, womit die Pentose im Hydrazon nachgewiesen war.

2. Ich kochte 10 g Cyclamin in einem Kolben zweimal 8 Stunden lang mit 1 Liter 5%iger Schwefelsäure, filtrierte das Cyclamiretin ab, neutralisierte, füllte auf 500 ccm auf, engte 200 ccm dieser Lösung auf 30 ccm ein und fügte 50 ccm 95%igen Alkohol und 2 g Diphenylhydrazin hinzu. Nach einem Tage hatte sich ein weißes, schönes Hydrazon abgeschieden, das, abfiltriert, getrocknet und aus 96%igem Alkohol und einigen Tropfen Pyridin umkristallisiert, bei 203° schmolz. Aus dem Filtrat fiel beim Einengen Phenylhydrazin aus. Wurde von diesem abfiltriert und das Filtrat mit 2 g Phenylhydrazinhydrochlorid und 3 g Natriumacetat versetzt, so schieden sich auf dem Wasserbade gelbe Flocken aus, die sich nicht umkristallisieren ließen und vermutlich ein Gemisch von Hydrazon und Osazon darstellen, wofür der tiefe Schmelzpunkt von 148° spricht.

3. 2 g Cyclamin wurden mit 100 ccm 5%iger Schwefelsäure 8 Stunden unter Druck hydrolysiert, das farblose Filtrat mit Bariumcarbonat zur Trockene verdampft und der Rückstand einige Male mit insgesamt 300 ccm 96%igem Alkohol je eine halbe Stunde lang auf dem Wasserbade ausgezogen. Die vereinigten, bis zur Sirupdicke eingedampften Filtrate habe ich abermals mit 96%igem Alkohol ausgekocht und wieder auf 30 ccm eingeengt. Das durch Versetzen mit 1 g Diphenylhydrazin in 50 ccm 96%igem Alkohol gewonnene Hydrazon wurde abfiltriert und das Filtrat ausgeäthert, wobei die gelbe Farbe in den Äther überging. Der wässerige Teil reduzierte Fehlingsche Lösung stark und lieferte beim Digerieren mit salzsaurem Phenylhydrazin und Natriumacetat gelbe Flocken, die, aus 70%igem Alkohol umkristallisiert, die für *d*-Glucoseosazon typische garbenförmige Anordnung der Kristalle zeigen. Der Schmelzpunkt des Osazons lag bei 206°.

g) Herstellung des Arabinose-*p*-Bromphenylosazons.

10 g Cyclamin wurden 21 Stunden lang hydrolysiert, das Filtrat auf die übliche Weise von der Schwefelsäure befreit und dann auf 200 ccm eingeengt. Einen Teil (100 ccm) ließ ich mit Bäckerhefe vergären, engte auf 20 ccm ein und digerierte mit 1.5 g salzsaurem *p*-Bromphenylhydrazin und 2 g Natriumacetat 2 Stunden hindurch auf dem Wasserbade. Ich erhielt eine ölige Masse, die zu Boden sank, und ein gelbes Hydrazon. Die ölige Masse wurde beim Waschen fest und liefert beim Umkristallisieren aus 10 ccm 96%igem Alkohol und 10 ccm Wasser ein braungelbes Osazon vom Schmelzpunkt 172°. Aus Pyridin und Wasser schied sich eine Menge feiner Nädelchen aus, die bei 173° schmolzen.

h) Spaltung des Arabinose-Diphenylhydrazons mit Benzaldehyd (nach Herzfeld und de Witt).

Etwa 1 g Diphenylhydrazon wurde in einem Kolben mit 1.5 g Benzaldehyd, 7 g 96%igem Alkohol und 5 g Wasser 4 Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt und dann filtriert, wobei sofort ein weißlichgelber Niederschlag ausfiel. Bei weiterem Abkühlen kristallisierte das Benzaldehydhydrazon aus, das ich nach einer Stunde abfiltrierte. Das Filtrat wurde mit Wasser versetzt, der Alkohol auf dem Wasserbad vertrieben und nach dem Erkalten zur Entfernung des überschüssigen Benzaldehyds und der Benzoesäure dreimal mit der doppelten Menge Äther ausgeschüttelt. Die klare wässerige Lösung reduzierte stark Fehlingsche Lösung und schied nach dem Einengen und längeren Stehenlassen eine weiße Substanz aus, die nach dem Schmelzpunkt (160°) und dem Drehungsvermögen $(\alpha)_{20}^{D} = + 105^{\circ}$ *l*-Arabinose war.

i) Quantitative Bestimmung der Pentose im Cyclamin.

0.4885 g bis zur Gewichtskonstanz getrocknetes Cyclamin wurden mit 150 ccm Salzsäure vom spez. Gewicht 1.06 neun Stunden lang im

kochenden Wasserbad erhitzt und dann einer Salzsäure-Furfurol-destillation unterworfen, wobei zehnmal je 30 ccm Salzsäure in je 20 Minuten übergingen. Ich setzte dem Destillat 0.25 g in 12%iger Salzsäure gelöstes Phloroglucin zu und füllte mit Salzsäure auf 400 ccm auf. Nach eintägigem Stehen wurde das gebildete Phloroglucid abfiltriert, mit 150 ccm Wasser gewaschen und im Wassertrockenschrank vier Stunden lang getrocknet. Nach einstündigem Stehen im Exsiccator über Phosphorpentoxyd wog das Produkt 0.1016 g, was 0.0551 g Furfurol und 0.1073 g Pentose oder 21.96% vom Gewichte des Cyclamins entspricht. Bei einem zweiten Versuche lieferten 0.99 g Cyclamin auf dieselbe Weise behandelt 0.2114 g Phloroglucid, gleich 0.1121 g Furfurol und 0.2174 g Pentose oder 21.95% vom Gewichte des Cyclamins.

j) Trennung der Pentose von der Methylpentose.

Das auf einem Goochtiegel gesammelte und getrocknete Phloroglucid wurde mit 15 ccm 96%igem Alkohol 10 Minuten auf 60° erwärmt. Ein Teil Phloroglucid ging in Lösung. Nachdem ich zweimal auf dieselbe Weise mit Alkohol digeriert hatte, trocknete ich $^{3}/_{4}$ Stunden lang im Wassertrockenschrank und $^{3}/_{4}$ Stunden lang über Phosphorpentoxyd und wog schließlich. Der Verlust betrug beim 1. Versuch 0.0039 g von 0.1016 g, d. s. 3%, beim 2. Versuch nur 0.0052 g von 0.2114 g, d. s. 2.5% vom Gewicht des Cyclamins, also sehr wenig. Es wurden nun 7.6207 g Cyclamin mit 250 ccm 5%iger Schwefelsäure 10 Stunden lang unter Druck erwärmt, das Cyclamiretin abfiltriert und abermals 2 Stunden lang in alkoholischer Schwefelsäure (5 g Schwefelsäure in 100 ccm 50%igem Alkohol) digeriert. Die Filtrate nach dem Abdampfen des Alkohols habe ich vereinigt, von Schwefelsäure befreit und auf 500 ccm gebracht. 50 ccm von dieser Lösung wurden im Vakuum zur Trockene verdampft und mit 100 ccm 12.5%iger Salzsäure in der schon beschriebenen Weise der Salzsäure-Furfuroldestillation unterworfen. Ich erhielt 0.1451 g Phloroglucid, entsprechend 0.1515 g Pentose, d. s. 20.93% der Menge des Cyclamins. Aus dem Phloroglucid konnten beim Behandeln mit Alkohol durch Lösen 0.0032 g entfernt werden, woraus sich 2.27% Methylpentosen berechnen. Drei weitere Versuche ergaben: 21.35%, 21.56% und 20.81% Pentose und 3.4%, 3.1% und 2.8% Methylpentose. Es ist wegen der geringen Menge der Methylpentose anzunehmen, daß sie lediglich eine Verunreinigung darstellt.

k) Bestimmung der Arabinose als Diphenylhydrazon (nach Neuberg).

1. 100 ccm der Lösung (entsprechend 1.446 g Cyclamin) wurden auf 30 ccm eingeengt und mit 50 ccm 96%igem Alkohol und 1 g Diphenylhydrazin versetzt. Ich digerierte eine halbe Stunde lang auf dem Wasserbade, fügte den verdampften Alkohol wieder hinzu und ließ stehen Das abgeschiedene und abfiltrierte Hydrazon wog 0.1992 g entsprechend 0.4728 g Arabinose oder 6.8% von der Menge des Cyclamins.

2. 50 ccm wurden mit Bäckerhefe vergoren und nach dem Entfernen der Hefe durch Erhitzen und Entfärben mit Tierkohle auf 30 ccm eingeengt. Im übrigen habe ich wie oben angegeben verfahren. Gewicht des gebildeten Hydrazons: 0.0989 g, d. s. auf Cyclamin berechnet 5.5%.

3. 2 g Cyclamin wurden 18 Stunden hydrolysiert. Das auf 30 ccm eingeengte säurefreie Filtrat lieferte auf die beschriebene Weise 0.0171 g Arabinosediphenylhydrazon, d. i. 6.7%.

l) Polarisation der von der Hydrolyse stammenden Lösung.

1.1322 g Cyclamin wurden in 50 ccm Alkohol und 15 ccm Wasser gelöst, dann mit 20 ccm 10%iger Schwefelsäure versetzt und die Mischung in einer Druckflasche 4 Stunden lang im kochenden Wasserbad erhitzt. Nach dieser Zeit vertrieb ich den Alkohol auf dem Wasserbad, nutschte das Cyclamiretin ab und neutralisierte das Filtrat mit Bariumhydroxyd. Der Niederschlag von Bariumsulfat wurde sorgfältig ausgewaschen und das erhaltene Filtrat auf 25 ccm gebracht. Diese neutrale Lösung, die nur die Zucker enthielt, drehte im 100-mm-Rohr + 1.39° nach rechts. 10 ccm der Lösung wurden mit Hefe vergoren. Die Drehung der Lösung betrug jetzt + 0.74°. Für *l*-Arabinose ist $(\alpha)_{20}^{D} = +105°$. Aus der gefundenen Drehung von + 0.74° berechnet sich daher ein Gehalt von 0.176 g, d. i. 15.5% Arabinose. Für *d*-Glucose ist $(\alpha)_{20}^{D} = +52.5°$. Die durch die *d*-Glucose hervorgerufene Drehung ergibt sich aus der Differenz 1.39° und 0.74°, ist also 0.65°, was 0.31 g, d. i. 27.7% entspricht. Die Bestimmung der *d*-Glucose im Gärungssaccharometer ergab 33.1% *d*-Glucose. Alle Prozentzahlen beziehen sich auf Cyclamin.

m) Bestimmung der reduzierenden Zucker nach Allihn.

5.0003 g Cyclamin wurden hydrolysiert und das Cyclamiretin noch 8½ Stunden mit alkoholischer Schwefelsäure (5 g in 100 ccm 50%igem Alkohol) erhitzt. Die von der Schwefelsäure befreiten zuckerhaltigen Lösungen habe ich nach dem Entfärben mit Tierkohle auf 500 ccm aufgefüllt.

Ich erhielt folgende Zahlen:

1. Kupfer 0.2534 g = 0.1308 g Traubenzucker = 52.3%
2. Kupfer 0.2479 g = 0.1276 g Traubenzucker = 51.0%
3. Kupfer 0.2533 g = 0.1308 g Traubenzucker = 52.3%

} „reduzierender Zucker" (ungefähre Summe von *d*-Glukose u. *l*-Arabinose)

Schlußfolgerungen.

Wenn man die gefundenen kleinen Mengen von Methylpentose als von Verunreinigungen herrührend vernachlässigt, und für die *d*-Glucose die bei der Gärprobe erhaltenen Werte als erfahrungsgemäß zu niedrige, immerhin aber der Wirklichkeit am nächsten liegende Zahlen ansieht, so ergibt sich, daß das Cyclamin bei der Hydrolyse mehr als 33.1% *d*-Glucose und 21.7% *l*-Arabinose liefert. Diese Tatsache steht auch in ungefährem Einklang mit der Menge

des vorhandenen „reduzierenden Zuckers nach Allihn" (etwa 52% ohne Berücksichtigung des individuellen Reduktionsvermögens).

3. Darstellung und Eigenschaften des Cyclamiretins.

Es sind nun jene Versuche zu besprechen, die auf die Bestimmung der Ausbeute an Cyclamiretin aus dem Cyclamin und auf die Gewinnung eines kristallisierten Produktes ausgingen. Wurde auch bisher das Cyclamiretin noch nicht kristallisiert erhalten, sondern übereinstimmend als amorphes gelbliches in Alkohol leicht lösliches Pulver beschrieben, unlösbar schien die Aufgabe deshalb nicht, weil ich einmal, noch dazu aus einem stark verunreinigten Rohprodukt deutliche Kristalle erhalten hatte. Es mußten nur die Bedingungen für ihre Bildung durch systematische Versuche ermittelt werden.

a) Darstellung des Cyclamiretins.

Zum ersten Versuch wurden 4.2 g zweimal umkristallisiertes Cyclamin nochmals unter Zusatz von Tierkohle mit 4.5 ccm 70%igem Alkohol umkristallisiert. Eine Aschenbestimmung ergab 0.18%. Die Ausbeute betrug ca. 1.4 g Substanz, die ich mit 35 ccm 3%iger Schwefelsäure im kochenden Wasserbade 8 Stunden lang erhitzte. Dabei schied sich das Cyclamiretin in Flocken und Klümpchen aus, die ich abfiltrierte, wusch, und auf dem Filter trocknete. Weil in der Lösung mit Fehlings Reagens noch Zucker nachgewiesen werden konnte, rieb ich mit 35 ccm 3%iger Schwefelsäure an, kochte 8 Stunden lang im Glycerinbad und behandelte das Cyclamiretin in gleicher Weise wie früher. Zur Prüfung auf Zucker wurde die Lösung mit Bariumcarbonat eingedampft, hierauf der Rückstand mit Wasser aufgenommen und nach erfolgter Filtration auf wenige Kubikzentimeter eingeengt. Die Reaktion mit Fehlingscher Lösung war positiv; das Cyclamiretin mußte also nochmals der Hydrolyse unterworfen werden. Diesmal verwendete ich 5%ige Schwefelsäure; die Reaktion mit Fehlingscher Lösung war nachher nur mehr schwach positiv. Zur vollkommenen Entfernung des Zuckers kochte ich mit 50 ccm 50%igem Alkohol und 2.5 g Schwefelsäure 2 Stunden lang, wobei ein Teil des Cyclamiretins in Gestalt einer braunen, zähen Masse ungelöst blieb. Ich goß nun vom Rückstand ab, und verdampfte den Alkohol in einer Schale unter allmählichem Zusatz von Wasser, wobei sich das Cyclamiretin in weißen, aus mikroskopisch kleinen Sternchen bestehenden Flöckchen ausschied. Das nach dem Abfiltrieren des Cyclamiretins und der Entfernung der Schwefelsäure eingedampfte Filtrat reduzierte Fehlingsche Lösung ziemlich stark. Die Hydrolyse in alkoholischer Lösung wurde also wiederholt, worauf das Filtrat mit Fehlingscher Lösung eine kaum mehr wahrnehmbare Reaktion gab. Das kristallinische Cyclamiretin wog nach dem Waschen und Trocknen 0.343 g, was einer Ausbeute von 24.5% des Cyclamins entspricht. Der in 50%igem Alkohol unlösliche Anteil wog ungefähr 0.17 g, so daß beiläufig 36.6% Spaltungskörper gefunden wurden. Zur Kontrolle dieser Zahlen wiederholte ich den Versuch mit 4.2722 g

Cyclamin, die mit 420 g 5%iger Schwefelsäure 20 Stunden lang im Glycerinbad gekocht wurden. Die Ausbeute betrug 1.5607 g, d. i. 36.54%, ein Wert, der mit den Angaben von Mutschler, der 35.06% fand, annähernd übereinstimmt.

Um die mit großen Verlusten an Substanz verbundene Reinigung des Cyclamins zu vermeiden, versuchte ich das Sapogenin durch unmittelbare Hydrolyse des Rohcyclamins zu erhalten. 2 g rohes Cyclamin wurden zu diesem Zwecke in 200 ccm 2%iger Salzsäure 3 Stunden lang im kochenden Wasserbade erhitzt, das gebildete Cyclamiretin abfiltriert, noch einmal in gleicher Weise behandelt, nach dem Trocknen in absolutem Alkohol gelöst und mit Wasser gefällt. Die Fällung war braun gefärbt, amorph, und ließ sich nicht abfiltrieren. Auch durch Erhitzen mit 5%iger alkoholischer Schwefelsäure gelang es nicht, ein reineres und kristallisierbares Produkt zu erhalten.

Aus diesen Versuchen ergibt sich:

1. Das Cyclamiretin ist durch Kochen mit 3%iger Schwefelsäure schwer zuckerfrei zu erhalten; nach 8stündiger Hydrolyse enthält es, auf Cyclamin berechnet, noch etwa 1—2% Zucker.

2. Der Schmelzpunkt wird durch wiederholtes Auflösen in Alkohol von 50% und Ausfällen mit Wasser nicht erhöht. Er liegt zwischen 210 und 215°.

3. Cyclamiretin kann im Gegensatz zu den Angaben im Schrifttum kristallisiert erhalten werden, doch ist seine Abscheidung in Form von Kristallen nicht unter allen Umständen zu erzielen. Die Kristalle lösen sich in absolutem und 96%igem Alkohol mit dunkler Farbe leicht auf. Umkristallisieren aus konzentriertem Alkohol gelang anfänglich nicht. Die beiden gesättigten Lösungen schieden auch nach wochenlangem Stehen keine Kristalle ab.

Ich ging daher zur Darstellung aus dem wässerigen Knollenextrakt über, u. zw. habe ich 100 g ungeschälte, im Wassertrockenschrank getrocknete gepulverte Knollen nacheinander mit einem Liter und einem halben Liter destillierten Wasser ausgekocht und die vereinigten Auszüge auf dem Wasserbade bis zur Sirupdicke eingedampft. Ein Teil dieses Sirups (90 g) wurde mit etwa 200 ccm Wasser, 50 ccm Alkohol und 3.5 ccm konzentrierter Schwefelsäure 7 Stunden lang in einem Glasautoklaven auf 100—110° erhitzt. Es schieden sich beträchtliche Mengen eines dunkelbraunen Stoffes ab, die abgenutscht, gewaschen, mit 50 ccm 3%iger Schwefelsäure angerieben, dann mit 50 ccm Alkohol und 1.5 g Schwefelsäure versetzt und nochmals 3 Stunden lang im Autoklaven erhitzt wurden. Ich vertrieb dann den Alkohol auf dem Wasserbade unter Zugießen von Wasser und Umrühren und nutschte das ausgeschiedene Produkt ab. Die braune Masse hält hartnäckig Schwefelsäure zurück, die nur durch sehr langes Waschen und wiederholtes Verrühren mit Wasser entfernt werden kann. Das auf einem Tonteller im Vakuum über Schwefelsäure getrocknete Produkt habe ich mit absolutem Alkohol behandelt, wobei aber nicht alles in Lösung ging. Die filtrierte alkoholische Lösung wurde wiederholt mit Tierkohle geschüttelt, ohne

daß sie ganz farblos geworden wäre. Durch Abdestillieren des größten Teils des Alkohols und Ausfällen mit Wasser gewann ich eine bräunliche Substanz, die bei 208° zu sintern und bei 215° zu schmelzen begann. Um die Substanz zuckerfrei zu erhalten, wurde sie in 100 ccm 50%igem Alkohol mit 2.7 ccm konzentrierter Schwefelsäure 2 Stunden lang gekocht, wobei ein Teil ungelöst blieb. Es wurde abgegossen und dann das Cyclamiretin in der schon beschriebenen Weise ausgefällt. Die Fällung bestand aus Kristallsternchen. Die Ausbeute betrug 0.75 g. Der Schmelzpunkt lag unverändert bei 215°.

Über die mit den gewonnenen Produkten angestellten Reinigungsversuche ist folgendes zu berichten: In Benzol ist das Cyclamiretin auch in der Hitze schwer löslich; aus der heiß gesättigten Lösung scheidet sich beim Erkalten eine geringe Menge amorph ab. In Xylol löst es sich, in der Hitze besser; man erhält beim Erkalten amorphe Flöckchen, die beim Filtrieren in Schmieren übergehen. In verdünntem Alkohol ist Cyclamiretin schwer löslich. Auch aus diesen Lösungen scheidet es sich beim Erkalten amorph ab. Leicht löslich ist Cyclamiretin dagegen in Amylalkohol, Methylalkohol, Essigäther, absolutem und konzentriertem Alkohol und Pyridin. Aus den heiß gesättigten Lösungen, die dunkel gefärbt sind, scheidet sich beim Erkalten nichts aus. Mit Tierkohle war nur eine unvollkommene Entfärbung zu erzielen. Da kam mir der Zufall zu Hilfe. Nach monatelangem Stehen hatten sich aus einer gesättigten Lösung in absolutem Alkohol eine kleine Menge Kristalle abgeschieden, die in der Folge zum Impfen beim Umkristallisieren Verwendung fanden. Was die Ausbeute betrifft, wurden z. B. 0.75 g aus den Knollenauszügen gewonnenes Cyclamiretin aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Es konnte etwa 0.1 g kristallisiert erhalten werden. Nach nochmaligem Umkristallisieren begann die Substanz bei 218° zu sintern und bei 225° zu schmelzen.

b) Bestimmung der Menge des gebildeten Cyclamiretins.

1. Es wurden 0.5 g Cyclamin mit 15 ccm 10%iger Schwefelsäure 3 Stunden lang in einer Druckflasche im kochenden Wasserbad erhitzt, das abgeschiedene Spaltungsprodukt auf einem Glasfilter gesammelt, gewaschen, bei 100 bis 105° getrocknet und gewogen. Die Ausbeute an Cyclamiretin betrug 38.5% vom Cyclamin. Das erhaltene Cyclamiretin war hellbraun und ließ sich aus absolutem Alkohol umkristallisieren.

2. 10 g im Vakuum bei etwa 80° bis zur Gewichtskonstanz getrocknetes Cyclamin wurden mit 250 ccm 10%iger Schwefelsäure in einer Druckflasche hydrolysiert. Wenn man das abgenutschte Cyclamiretin auflöst und mit Wasser auf dem Wasserbade wieder ausfällt, so erhält man es in einer grobflockigen Form, die sich gut filtrieren und waschen läßt; die erste Abscheidung hält hartnäckig Schwefelsäure fest. 10 g Cyclamin lieferten 3.739 g Cyclamiretin = 37.39% vom Gewicht des Cyclamins. 0.2 g des getrockneten Cyclamiretins wurden zur Untersuchung auf Zucker in 50%igem Alkohol mit 5% Schwefelsäure 2 Stunden lang erhitzt. Nach Abscheidung des

Cyclamiretins mit Wasser und Entfernung der Schwefelsäure gab das eingeengte Filtrat mit Fehlingscher Lösung eine geringe Reaktion, nach Wiederholung der Reaktion blieb sie aus. Der Rest des Cyclamiretins wurde aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Nur ein kleiner Teil konnte kristallisiert erhalten werden; aus den dunkelgefärbten Mutterlaugen schied sich beim Einengen eine kleine Menge amorph ab. Bei weiteren Versuchen dieser Art erhielt ich folgende Werte:

3. 4.768 g Cyclamin lieferten 1.8378 g Cyclamiretin, d. s. 38.5%.
4. 0.3971 g Cyclamin lieferten 0.1587 g Cyclamiretin, d. s. 39.96%.
5. 1.9327 g Cyclamin lieferten 0.7431 g Cyclamiretin, d. s. 38.45%.

Bei den bisher ausgeführten Hydrolysen gewann man das Cyclamiretin in einer schwer zu reinigenden Form. Es löst sich zwar leicht in Äthylalkohol mit dunkler Farbe, kristallisiert aber nicht immer. Das Entfärben mit Tierkohle bringt große Verluste an Substanz mit sich, u. zw. ohne sichere Gewähr eines Erfolges. Die dunklen Beimengungen rühren wahrscheinlich von den Zuckern her, die sich beim langen Kochen mit Säure verändern; sie scheinen die Kristallisation zu verhindern. Es wurde daher mit nicht zu starker Säure gespalten und die Dauer der Hydrolyse möglichst abgekürzt. Dazu war vor allem erforderlich, das Cyclamin in nicht zu starker Konzentration zu behandeln. Der Vorgang war folgender: 7.32 g gepulvertes Cyclamin wurden in 800 ccm 5%iger Schwefelsäure in einem Rundkolben auf dem Wasserbade unter häufigem Umschütteln aufgelöst; die Lösung opalescierte deutlich. Sobald die Auflösung beendet war, kochte ich 6 Stunden lang vorsichtig. Die entstandene weiße, flockige Fällung nutschte ich noch heiß ab und wusch mit Wasser. Das sechsstündige Kochen des Cyclamiretins wurde mit ca. 400 ccm 5%iger Schwefelsäure wiederholt. Das Filtrat reagiert in der Verdünnung, in der es beim Auswaschen des Cyclamiretins erhalten wird, mit Fehlingscher Lösung nicht, wohl aber nach dem Entfernen der Schwefelsäure und Eindampfen auf wenige Kubikzentimeter. Nach nochmaligem dreistündigen Kochen mit 5%iger Schwefelsäure und gleicher Behandlung des Filtrates konnte kein Zucker mehr nachgewiesen werden. Die vollständige Hydrolyse bedarf somit eines zweimaligen, je sechsstündigen Kochens mit 5%iger Schwefelsäure. Zur Trennung des Cyclamiretins von der Schwefelsäure mußte in Alkohol gelöst und mit Wasser gefällt werden; der weißen Fällung war eine kleine Menge bräunlicher Substanz beigemengt.

Das bis zum Verschwinden der Schwefelsäurereaktion gewaschene und bei 100° getrocknete Cyclamiretin diente zu folgenden Versuchen:

1. 0.2 g löste ich in 1 ccm absolutem Alkohol. Die Lösung war braun gefärbt. Beim Erkalten schied sich das Cyclamiretin in Kristallnädelchen so reichlich aus, daß die ganze Lösung zu einem Brei erstarrte. Die Kristalle waren rein weiß, begannen bei 208° zu sintern, und hatten den Schmelzpunkt 215°.

2. 0.2 g wurden in gleicher Weise aus konzentriertem Alkohol umkristallisiert. Ich erhielt wieder einen Kristallbrei. 0.1 g erhitzte

ich mit einem 5% Schwefelsäure enthaltenden 40 vol.%igen Alkohol eine Stunde lang auf dem Wasserbade. Nach dem Ausfällen des Cyclamiretins und dem Abdampfen des Alkohols wurde das Filtrat mit Natronlauge neutralisiert, dann eingeengt und mit Fehlingscher Lösung auf reduzierende Zucker untersucht. Es trat eine kaum sichtbare Reaktion ein. Ich kristallisierte nun die gesamte Menge (2.2 g) Cyclamiretin aus der fünffachen Menge Alkohol um. Die Ausbeute betrug 1.52 g, d. i. 69%. Die Gesamtmenge wurde zweimal, und ein kleiner Teil noch ein drittes Mal umkristallisiert; es ergaben beide folgende Werte für den Schmelzpunkt: Die Substanz sintert von 233° an, die Meniscusbildung tritt bei 240.5°, die klare Schmelze bei 246.5° ein. Der Schmelzpunkt ist von der Schnelligkeit des Erhitzens abhängig. Dieselbe Substanz liefert daher leicht verschiedene Werte. Die Bestimmungen wurden gleichzeitig im Rothschen Apparate bei ziemlich raschem Erhitzen ausgeführt. Trägt man hingegen das Cyclamiretin erst bei 220° ein und steigert die Temperatur langsam um 1° in der Minute, so erhält man andere Zahlen. Es sinterte dann bei 225°, schmolz unter Meniscusbildung bei 230—231° und war bei 237° klar. Demnach kann als Schmelzpunkt bei Einhaltung obiger Bedingungen 231° gelten.

Das zuletzt beschriebene Verfahren gibt die beste Ausbeute an kristallisiertem Cyclamiretin. Zur Kontrolle kochte ich 2 g Cyclamin in der beschriebenen Weise zweimal 6 Stunden lang mit je 100 ccm 5%iger Schwefelsäure. Die Ausbeute waren 0.785 g Cyclamiretin, d. s. 39.25%.

Ich habe schließlich noch versucht, das Verfahren dadurch abzukürzen, daß ich in alkoholischer Lösung hydrolysierte: 1 g Cyclamin wurde in 25 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt und 3 Stunden lang im Rundkolben gekocht. Durch Abdampfen des Alkohols und Zusetzen von Wasser entstand eine äußerst feine Fällung, welche umkristallisiert werden konnte. Die Ausbeute betrug 39.47%. Ein andermal lieferten 1.1322 g im Vakuum bei 100° getrocknetes Cyclamin nach vierstündiger Hydrolyse mit 5 ccm Alkohol, 15 ccm Wasser und 20 ccm 10%iger Schwefelsäure in einer Druckflasche 0.4507 g Cyclamiretin, d. s. 39.8%. Das bei diesen Versuchen erhaltene Cyclamiretin konnte zwar umkristallisiert werden, doch ist die Hydrolyse mit 5%iger Schwefelsäure vorzuziehen.

c) Zusammensetzung des Cyclamiretins.

Zur Analyse wurde dreimal umkristallisiertes Cyclamiretin vom konstanten Schmelzpunkt 231° verwendet.

2.983 mg Sbst.: 8.25 mg CO_2, 2.792 mg H_2O = 75.43% C, 10.47% H. — 3.464 mg Sbst.: 9.54 mg CO_2, 3.21 mg H_2O = 75.11% C, 10.37% H. — 3.472 mg Sbst.: 9.6 mg CO_2, 3.3 mg H_2O = 75.41% C, 10.63% H. — 4.5 mg Sbst.: 12.4 mg CO_2, 4.12 mg H_2O = 75.15% C, 10.24% H. — 4.783 mg Sbst.: 13.175 mg CO_2, 4.34 mg H_2O = 75.13% C, 10.15% H. — 4.04 mg Sbst.: 11.155 mg CO_2, 3.715 mg H_2O = 75.31% C, 10.29% H. — 4.505 mg Sbst.: 13.375 mg CO_2, 4.85 mg H_2O = 75.19% C, 10.40% H. — Im Mittel: 75.25% C, 10.36% H.

Die Molekulargewichtsbestimmung nach der Camphermethode von Rast lieferte folgende Zahlen:

0.608 mg Cyclamiretin in 3.924 mg Campher ergaben Δ 11.8° = Molekulargewicht 525. — 0.725 mg Cyclamiretin in 6.675 mg Campher ergaben Δ 8° = Molekulargewicht 543. — 1.087 mg Cyclamiretin in 5.414 mg Campher ergaben Δ 15.5° = Molekulargewicht 518.

Aus diesen Analysen und den Molekulargewichtsbestimmungen kann man als wahrscheinlichste Formel für Cyclamiretin $C_{35}H_{56}O_5$ ableiten, die 75.5% C und 10.1% H und ein Molekulargewicht von 557.5 verlangt. Zur Stützung dieser Annahme wurde eine Reihe von Derivaten des Cyclamiretins dargestellt und untersucht.

d) Verbindungen des Cyclamiretins.

Methylderivat des Cyclamiretins.

In Äther löst sich Cyclamiretin nicht, bei Methylierung mit Nitrosodimethylurethan und Kalilauge konnte kein Reaktionsprodukt erhalten werden, wohl aber entsteht bei Einwirkung von Dimethylsulfat auf Cyclamiretin in alkalischer Lösung ein Methylderivat. Es ist darauf zu achten, daß die Reaktion eher in saurer als in alkalischer Lösung vorgenommen wird, da sonst nur eine teilweise Methylierung erreicht wird. Ich arbeitete mit 1 g in Methylalkohol gelöstem Cyclamiretin, das ich nach Zusatz von 4 ccm einer normalen methylalkoholischen Kalilauge kochte und langsam mit 0.24 g in 10 ccm Methylalkohol gelöstem Dimethylsulfat zusammenbrachte. Mit Hilfe von Lackmuspapier wurde die saure Reaktion kontrolliert. Beim Eingießen in kaltes Wasser fiel ein weißer, körniger Niederschlag aus, der sich nach dem Trocknen leicht aus Methylalkohol umkristallisieren ließ. Das Derivat kristallisiert in rhombischen Tafeln, die an einem spitzen Winkel zu Kristalldrusen vereinigt sind. Es ist löslich in Alkohol und Aceton und unlöslich in Wasser und Benzol. Der Schmelzpunkt liegt bei 126°. Die Methoxylbestimmung ergab nach dem Trocknen der Substanz bei 100° im Vakuum für 5.295 mg Substanz 4.185 mg AgJ, entsprechend 10.45% OCH_3. Die Elementaranalyse lieferte folgende Zahlen:

5.195 mg Sbst.: 14.435 mg CO_2, 4.905 mg H_2O = 75.76% C, 10.56% H.

Die Formel $C_{35}H_{54}O_5(CH_3)_2$ = $C_{37}H_{60}O_5$ verlangt 10.6% OCH_3, 76.0% C und 10.4% H.

Benzoylderivat des Cyclamiretins.

Mit Hilfe von Benzoylchlorid und Alkali, oder von Natriumalkoholat, läßt sich Cyclamiretin nicht benzoylieren, wohl aber mit Hilfe von Pyridin. Es ist notwendig, bei der Darstellung feinstes Pyridin und vollständig reines Cyclamiretin zu verwenden, weil man sonst schwer kristallisierende Produkte erhält. Es wurde 1 g Cyclamiretin in möglichst wenig Pyridin gelöst, die Lösung mit Äther verdünnt und mit 0.4 g in 10 ccm Äther gelöstem Benzoylchlorid langsam versetzt. Beim Schütteln scheidet sich das Benzoylprodukt als klebende Masse an der Gefäßwand ab. Die klare Lösung wird abgegossen und das Reaktionsprodukt in wenig Alkohol gelöst. Diese Art der Darstellung führt nicht immer zu dem gleichen Produkt. Es wurde daher das Verfahren folgendermaßen abgeändert: Ich löste

2 g Cyclamiretin in möglichst wenig reinstem Pyridin auf und fügte etwas Äther und 0.1 g Benzoylchlorid hinzu. Nach eintägigem Stehen fällte ich das Reaktionsprodukt mit viel Wasser aus, trocknete im Vakuum und kristallisierte aus 96%igem Alkohol um. Das Benzoat bildet Blättchen und ist in Alkohol, Aceton, Essigäther und Pyridin leicht, dagegen schwer in Äther löslich. Der Schmelzpunkt liegt bei 216°. Die Analyse der bei 100° im Vakuum getrockneten Substanz lieferte folgende Werte:

5.003 mg Sbst. 14.022 mg CO_2, 4.142 mg H_2O = 76.44% C, 9.20% H. — 4.444 mg Sbst.: 12.394 mg CO_2, 4.013 mg H_2O = 76.06% C, 9.03% H.

Die Formel $C_{35}H_{54}O_5 . (CO . C_6H_5)_2 = C_{49}H_{64}O_7$ verlangt 76.9% C und 8.4% H.

Diacetylverbindung des Cyclamiretins.

Die Diacetylverbindung entsteht, wenn man 1 g Cyclamiretin in 6 ccm Pyridin löst, mit 1.5 ccm Essigsäure versetzt und 12 Stunden lang stehen läßt. Das Reaktionsgemisch gießt man unter Umrühren in Wasser, wäscht die abgenutschte Substanz mit Wasser gut aus und kristallisiert sie nach dem Trocknen aus absolutem Alkohol um. Beim Erkalten der heiß gesättigten, alkoholischen Lösung scheidet sich nur wenig ab, durch Einengen erhält man aber nach einiger Zeit die Verbindung in Form von prismatischen Kristallnadeln. Sie ist in Alkohol ziemlich schwer, in Benzol und Essigester leicht löslich. Der Schmelzpunkt liegt bei 213—214°.

Zur Analyse wurde zwei- bis dreimal umkristallisierte Substanz verwendet. Es lieferten

3.779 mg Sbst.: 10.095 mg CO_2, 3.28 mg H_2O = 72.85% C, 9.71% H. — 4.491 mg Sbst.: 12.013 mg CO_2, 3.872 mg H_2O = 72.95% C, 9.65% H. — 5.096 mg Sbst.: 13.625 mg CO_2, 4.300 mg H_2O = 72.89% C, 9.44% H.

Die Acetylbestimmung wurde mit einem einmal umkristallisierten Produkt durchgeführt: 1. 0.12685 g Substanz, mit 10 ccm $n/_5$ alkoholischer Kalilauge 3 Stunden lang auf dem Wasserbade gekocht und dann nach dem Verdünnen mit 20 ccm Alkohol mit $n/_{10}$ Salzsäure zurücktitriert, verbrauchten 15.22 ccm $n/_{10}$ Salzsäure (f 1.0113). Der Leerversuch 19.70 ccm $n/_{10}$ Salzsäure, Differenz 4.48 ccm $n/_{10}$ Salzsäure, entsprechend 15.36% Acetyl.

2. 0.11325 g wurden ebenso verseift. Der Verbrauch bei der Bestimmung war 15.78 ccm $n/_{10}$ Salzsäure, der Leerversuch 19.70 ccm $n/_{10}$ Salzsäure, Differenz 3.92 ccm $n/_{10}$ Salzsäure, entsprechend 15.06% Acetyl.

Die Formel $C_{35}H_{54}O_5 . (COCH_3)_2 = C_{39}H_{60}O_7$ verlangt 73.15% C, 9.4% H und 13.4% Acetyl.

Das Oxim des Cyclamiretins.

Man versetzt in Alkohol gelöstes Cyclamiretin mit der gleichen Menge Hydroxylaminchlorhydrat und der 1,2fachen Menge von geschmolzenem Natriumacetat. Nach einstündigem Kochen scheidet sich Natriumchlorid ab, von dem abfiltriert wird. Durch Einengen

auf etwa ²/₅ des ursprünglichen Volumens erhält man Kristalle, die man mit Alkohol und Wasser wäscht. Das Produkt wird durch Umkristallisieren aus Alkohol, in dem es ziemlich löslich ist, gereinigt. Zur Analyse wurde dreimal umkristallisierte Substanz verwendet:

4.798 mg Sbst.: 12.92 mg CO_2, 4.32 mg H_2O = 73.44% C, 10.05% H. — 5.138 mg Sbst.: 13.85 mg CO_2, 4.70 mg H_2O = 73.52% C, 10.24% H.

Die Molekulargewichtsbestimmung nach der Camphermethode lieferte nachstehende Zahlen:

0.390 mg Cyclamiretinoxim in 4.730 mg Campher: Δ 6.5° = Molekulargewicht 507. — 0.633 mg Cyclamiretinoxim in 4.0 mg Campher: Δ 11.5° = Molekulargewicht 550. — 0.512 mg Cyclamiretinoxim in 3.460 mg Campher: Δ 10.8° = Molekulargewicht 548.

Die Stickstoffbestimmung bereitet gewisse Schwierigkeiten, die noch der Aufklärung bedürfen.

9.56 mg Sbst.: 0.253 ccm Stickstoff (19°, 757 mm) = 3.20% N. — 9.61 mg Sbst.: 0.266 ccm Stickstoff (21.5°, 748 mm) = 3.15% N. —

Die Formel $C_{35}H_{56}O_4$: NOH = $C_{35}H_{57}O_5N$ verlangt 73.4% C. 10.0 H und 2.45% N bei einem Molekulargewicht von 572.

e) Die Konstitution des Cyclamiretins.

Die bisher gewonnenen Anhaltspunkte zur Beurteilung der Konstitution des Cyclamiretins sind recht spärlich; es ist auch wenig Aussicht vorhanden, ohne umfassende Abbauversuche, die ich plane, einen näheren Einblick zu gewinnen. Vorläufig darf das Vorhandensein zweier Hydroxylgruppen und das einer Carbonylgruppe als ziemlich sicher angenommen werden. Es lag die Vermutung nahe, daß zwei Sauerstoffatome einer Carboxylgruppe angehören, wie dies beim Hederagenin, Albsapogenin und Parigenin nachgewiesen worden ist. Aus Vorversuchen mit $n/_{10}$ Natronlauge ergab sich aber keine Acidität. Um einen sicheren Beweis für das Fehlen sowohl einer Carboxyl- als auch einer Lactongruppe zu haben, wurden 0.1002 g Cyclamiretin mit 10 ccm $n/_{10}$ alkoholischer Kalilauge eine Stunde lang auf dem Wasserbad erhitzt. Zur Neutralisation waren 7.38 ccm $n/_{10}$ Salzsäure nötig. Ein Leerversuch verbrauchte 7.43 ccm $n/_{10}$ Salzsäure. Das Cyclamiretin enthält somit keine Carboxylgruppe, denn 0.1002 entsprechen beim Molekulargewicht 557 1,79 ccm $n/_{10}$ HCl.

Einen unerwarteten Verlauf nahm dagegen die Untersuchung des Cyclamiretinsemicarbazons, das ich bereitete, um die Anwesenheit der Carbonylgruppe sicherzustellen.

In Wasser gelöstes Semicarbazidhydrochlorid wurde mit der gleichen Gewichtsmenge Cyclamiretin und Kaliumacetat in alkoholischer Lösung eine Stunde lang gekocht. Nach starkem Einengen erhält man Kristalle, die abgenutscht, mit Alkohol und Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert wurden. Sie sind in heißem Alkohol ziemlich schwer löslich, ihr Schmelzpunkt ist abhängig von der Art des Erhitzens und liegt, wenn es rasch vorgenommen wird, bei etwa 257°.

Die Analyse wurde mit dreimal umkristallisiertem und im Vakuum bei 110° getrocknetem Material durchgeführt. Sie lieferte folgende Werte:

5.112 mg Sbst.: 12.8 mg CO_2, 4.57 mg H_2O = 68.29% C, 10.00% H. — 4.087 mg Sbst.: 10.18 mg CO_2, 3.695 mg H_2O = 67.93% C, 10.12% H. — 4.689 mg Sbst.: 11.76 mg CO_2, 4.16 mg H_2O = 68.40% C, 9.93% H. — 4.176 mg Sbst.: 10.43 mg CO_2, 3.81 mg H_2O = 68.12% C, 10.21% H. — 4.92 mg Sbst.: 12.355 CO_2, 4.42 mg H_2O = 68.49% C, 10.06% H. — Im Mittel 68.24% C, 10.06% H.

5.152 mg Sbst.: 0.348 ccm Stickstoff (23°, 746.5 mm) = 7.65% N. — 6.882 mg Sbst.: 0.438 ccm Stickstoff (19.5°, 745 mm) = 7.28%. — 5.146 mg Sbst.: 0.347 ccm Stickstoff (19°, 745 mm) = 7.73% N. — 5.347 mg Sbst.: 0.349 ccm Stickstoff (24.5°, 750 mm) = 7.40% N. — 4.787 mg Sbst.: 0.319 ccm Stickstoff (23°, 755 mm) = 7.62 % N. — 5.01 mg Sbst.: 0.320 mg Stickstoff (19°, 756 mm) = 7.42% N. — Im Mittel 7.52% N.

Die Formel $C_{35}H_{56}O_4$: N.NH.CO.NH_2 hätte 70.4% C, 9.6% H und 6.9% N verlangt. Die Analysenzahlen stimmen somit mit den berechneten Werten nicht überein. Um ihre Richtigkeit zu überprüfen, habe ich noch ein Thiosemicarbazon hergestellt. Freie Base und Cyclamiretin wurden im Verhältnis 1 : 2 in Alkohol gelöst, eine Stunde lang erhitzt und dann während 24 Stunden stehen gelassen. Nach dieser Zeit engte ich ein, nutschte das auskristallisierte Produkt ab und wusch mit Alkohol und Wasser. Die Analyse der dreimal umkristallisierten Substanz lieferte folgende Zahlen:

5.098 mg Sbst.: 12.46 mg CO_2, 4.37 mg H_2O = 66.66% C, 9.6% H. — 5.25 mg Sbst.: 12.78 mg CO_2, 4.545 mg H_2O = 66.39% C, 9.69% H.

5.312 mg Sbst.: 0.347 ccm Stickstoff (20°, 863 mm) = 7.64% N. — 8.493 mg Sbst.: 0.549 ccm Stickstoff (22°, 750 mm) = 7.29% N.

8.045 mg Sbst.: 3.16 mg Bariumsulfat = 5.40% S. — 6.958 mg Sbst.: 2.785 mg Bariumsulfat = 5.5% S.

Auch diese Analysenzahlen stimmen mit den aus der Formel $C_{36}H_{59}O_4N_3S$ berechneten Werten nicht überein. Sie weichen im selben Ausmaße und in derselben Richtung von dem berechneten Werte ab, wie die des Semicarbazons. Offenbar verläuft hier die Umsetzung anders als gewöhnlich oder es wirken Umstände mit, die den Ausfall der Analysen beeinflussen. Ich bin damit beschäftigt, diese Erscheinung aufzuklären.

4. Zusammenfassung.

Das wesentlichste Ergebnis meiner Arbeit ist, daß es mir infolge Anwendung einer verbesserten Technik gelang, sowohl das Cyclamin (S. 416) als auch sein Hauptspaltungsprodukt, das Cyclamiretin (S. 429), anscheinend völlig rein zu erhalten und in diesem Zustande der Analyse zuzuführen (S. 433 und 434). Ferner wurden die bei der Spaltung frei werdenden Zucker qualitativ und quantitativ bestimmt. Die nachstehende Übersicht gibt ein Bild von den einschlägigen Verhältnissen, wie sie sich beim derzeitigen Stand der Forschung darstellen.

Sämtliche Werte sind als vorläufig wahrscheinlichste anzusehen; die teils im Gang befindlichen, teils in Aussicht genommenen Arbeiten zur Ermittlung der Konstitution des Cyclamins könnten immerhin noch gewisse Verschiebungen zur Folge haben. Sie werden hoffentlich auch die verschiedenen bisher nicht zu deutenden Befunde aufklären.

Körper	Gefunden				Es berechnet sich bei der Annahme von x = 35 und y = 56				
	C %	H %	N %	Andere Bestimmungen	für	C	H	N	Andere Bestimmungen
Cyclamiretin .	75.11—75.43 / 75.25	10.15—10.63 / 10.36	—	Mol.-Gew. 518, 525, 543	$C_{35}H_{56}O_5$	75.5	10.1	—	Mol.-Gew. 557
dgl. Dimethylverbindung .	75.76	10.56	—	Methoxyl 10.45	$C_{35}H_{54}O_5(CH_3)_2$	76.0	10.4	—	Methoxyl 10.6
dgl. Benzoylverbindung .	76.25	9.12	—	—	$C_{35}H_{54}O_5(C_6H_5 \cdot CO)_2$	76.9	8.4	—	—
dgl. Acetylverbindung .	72.89	9.44	—	Acetyl 15—15.3	$C_{35}H_{54}O_5(CO \cdot CH_3)_2$	73.1	9.4	—	Acetyl 13.4
dgl. Oxim . . .	73.48	10.15	3.15	Mol.-Gew. 550	$C_{35}H_{56}O_4NOH$	73.4	10.0	2.45	Mol.-Gew. 572
Cyclamin .	54.6—54.70 / 54.73	7.92—8.28 / 8.06	—	Mol.-Gew. 882, 989, 1115	$C_{68}H_{110}O_{32}$	54.8	8.0	—	Mol.-Gew 1379

Die Hydrolyse des Cyclamins verläuft nach der Gleichung: $C_{68}H_{110}O_{32} + H_2O = \underbrace{C_{35}H_{56}O_5}_{\text{Cyclamiretin}} + \underbrace{3C_6H_{12}O_6}_{\text{Hexose}} + \underbrace{2C_5H_{10}O_5}_{\text{Pentose}}$

	Cyclamiretin	Hexose	Pentose
Ber.:	40.4	39.1	21.7
Gef.:	39.0	33.1	21.7

Schließlich noch einige Worte über die Abweichungen, die in wichtigen Punkten zwischen den Beobachtungen meiner Vorgänger und meinen eigenen bestehen.

Als Kriterium für die Reinheit des Cyclamins dienten mir die konstanten Analysenwerte (S. 421).

Für Cyclamin geben an:

De Luca	im Mittel	54.55% C,	9.11% H
Klinger	im Mittel	55.40% C,	7.99% H
Mutschler . . .	im Mittel	55.49% C,	7.83% H
Michaud	im Mittel	55.60% C,	7.25% H
Raymann	im Mittel	56.78% C,	6.58% H
Plzàk	im Mittel	56.16% C,	7.80% H
Gefunden	im Mittel	**54.67% C,**	**8.06% H**

Für die Reinheit des Cyclamiretins waren die konstante Zusammensetzung der mehrmals umkristallisierten Substanz und der Schmelzpunkt maßgebend. Die bisherigen Analysen, die mit amorphen Produkten durchgeführt wurden, mögen hier folgen:

Mutschler . . .	im Mittel	76.4 % C,	9.81% H
Plzàk	im Mittel	75.47% C,	9.86% H
Gefunden	im Mittel	**75.25% C,**	**10.36% H**

Auch die von den verschiedenen Autoren gefundenen Werte für die Spaltungsprodukte weichen stark voneinander ab:

Tufanow	41.06% Zucker,	41.13% Cyclamiretin	
	61.13% Zucker,	38.51% Cyclamiretin	
	59.98% Zucker,	37.61% Cyclamiretin	
Klinger	20.07% Zucker,	65.38% Cyclamiretin	
Mutschler . .	50.32% Zucker,	35.58% Cyclamiretin	
Plzàk	24.0 % Pentose,	38.6 % Glucose,	42.2% Cyclamiretin
Gefunden	**21.7 %** Pentose,	**33.1 %** Glucose,	**39.0%** Cyclamiretin

Diese Zahlen stimmen zwar nicht im einzelnen, immerhin aber in der allgemeinen Richtung mit meinen Beobachtungen überein; gar nicht im Einklang zu bringen sind sie mit den Angaben Massons.

---

130. **P. W. Danckwortt** und **G. Siebler:**

Die bromometrische Bestimmung der Kresole.

(Aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Hannover.)

Eingegangen am 8. Juni 1926.

Die Gehaltsbestimmung des Liquor Cresoli saponatus, so wie sie das Arzneibuch vorschreibt, ist nichts weniger als ideal. Die wesentlichen Fehler liegen im folgenden: Es wird erstens zu kurze Zeit destilliert. Auch wenn das Destillat klar übergeht, sind die Kresole noch nicht quantitativ überdestilliert, wie man mit Bromwasser leicht nachweisen kann. Dann ist ein einmaliges Ausäthern auch nach Zusatz von Kochsalz nicht quantitativ. Die Hauptfehler liegen aber darin, daß das zurückbleibende Kresol im aufrecht stehenden Kolben

40 Minuten lang bei 100° getrocknet werden soll. Dabei bleibt immer Wasser im Kolben und anderseits sind die Kresole etwas flüchtig, wie man durch den Geruch leicht feststellen kann.

Es ist nun seit Jahrzehnten eine große Anzahl Änderungen vorgeschlagen, die den einen oder den anderen Fehler vermeiden lassen. Die Destillation wird durch ein Ausschütteln mit Äther ersetzt, das Destillat wird statt mit Äther durch Petroläther ausgeschüttelt, es wird im Vakuum getrocknet und anderes mehr. Da uns keiner dieser vielen Vorschläge zum sicheren Ziele zu führen scheint, soll auf die Besprechung des Schrifttums verzichtet werden. Bei den zahlreichen Untersuchungen, die seit Jahren im hiesigen Institut ausgeführt wurden, haben wir als brauchbarste Schnellanalyse die Methode der fraktionierten Destillation von Arnold und Mentzel[1]) erkannt, da man dabei fast in einer Operation den annähernd quantitativen Gehalt an Wasser, Kresolen, Neutralölen und Seife in kurzer Zeit ermitteln kann.

Um eine exakt wissenschaftliche Gehaltsbestimmung der Kresole auszuarbeiten, haben wir die bromometrische Bestimmung des Phenols, wie sie das Arzneibuch für Acidum carbolicum liquefactum vorschreibt, auf die Kresolseifenlösungen angewandt. Bei den ersten Versuchen mit den drei isomeren, reinen Kresolen stellte es sich heraus, daß bei der unten angegebenen Arbeitsweise drei Atome Brom sowohl von Metakresol, als auch von Ortho- und Parakresol aufgenommen werden. Nach Abschluß unserer Vorversuche erschien die Arbeit von Fr. Ulrich und E. Kather[2]) über „Die Bestimmung der Phenole im Rohammoniakwasser der Kokereien und Gasanstalten", durch die unsere Resultate bestätigt wurden. Mit Rücksicht auf den anderen Zweck unserer Arbeit — eine Gehaltsbestimmung in Kresolseifenlösungen auszuarbeiten — weicht unsere Vorschrift etwas von der der beiden Autoren ab, ist aber genauer, als es für technische Zwecke notwendig wäre.

Alle drei Kresole lassen sich also quantitativ durch Bromierung bestimmen. Die Bromierungszeit ist abhängig von der Menge der Kresole. Bei gleichen Mengen wird Metakresol wesentlich rascher quantitativ bromiert als die beiden anderen Kresole. Das legt den Gedanken nahe, durch abgekürzte Bromierung den annähernden Metakresolgehalt berechnen zu können. Dadurch würde die umständliche Raschigsche Methode der Nitrierung durch eine einfache Titration ersetzt. Über diese Versuche soll später berichtet werden. Mit Rücksicht auf die Arbeit von Ulrich und Kather haben wir die Gehaltsbestimmung durch Bromierung in vorliegender Studie zum Abschluß gebracht.

Versuchsteil.

1. Metakresol.

Die Bestimmung des Metakresols genau nach der Phenolbestimmung des Arzneibuches ausgeführt, ergab nur ca. 98%. Es mußte

---

[1]) Apoth.-Ztg. 1903, Heft 16.
[2]) Zeitschr. f. angew. Chem. 39. 229 (1926).

also die Versuchsanordnung geändert werden. Schon die beim Zugeben der konzentrierten Schwefelsäure eintretende geringfügige Erwärmung konnte zu Fehlern infolge Flüchtiggehens von Brom führen. Dem ließ sich durch Anwendung der entsprechenden Menge verdünnter Schwefelsäure abhelfen. Zum anderen entwichen in dem Augenblick, in dem der Stopfen des Kolbens zum Hineinschütten des Jodkaliums gelüftet wurde, derart beträchtliche Mengen von Brom, daß sie durch ihren Geruch deutlich wahrnehmbar waren. Diese Fehlerquelle wurde dadurch beseitigt, daß beim Ansetzen des Versuches 2 g Jodkalium als 20%ige Lösung (= 10 ccm) in ein im Kolben befindliches, genügend großes und vor allem hohes Wägeeimerchen gegeben wurde, das natürlich zuerst beschickt werden mußte. Mit Vorteil läßt sich hierzu der abgesprengte bauchige Teil einer Ampulle von etwa 15 ccm Inhalt behelfsmäßig verwenden. Es muß nur dafür gesorgt werden, daß das Eimerchen mit der Jodkaliumlösung möglichst schwer wird, nötigenfalls helfe man mit etwas Wasser nach. Es ließ sich so mit einiger Vorsicht leicht eine gute Durchmischung ermöglichen. War die Bromierungszeit abgelaufen, wurde das Eimerchen einfach zum Kippen gebracht, ohne den Kolben unnötig öffnen zu müssen. Zur rechnerischen Vereinfachung kam in der Folge statt der $^1/_{100}$ mol. n-$KBrO_3$-Lösung des Arzneibuches eine $^1/_{10}$ n-$KBrO_3$-Lösung ($KBrO_3/60$ = 2.7837 g bei 110° getrocknetes $KBrO_3$ im Liter) zur Verwendung, die zudem eine ausgezeichnete Urlösung an Stelle der Kaliumdichromatlösung darstellt. Ebenso trat an die Stelle der $^5/_{100}$ mol. n-KBr-Lösung des Arzneibuches die entsprechende Menge einer 20%igen Lösung. Die so abgeänderte Versuchsanordnung war also folgende:

Das Eimerchen im Schliff-Erlenmeyer wurde mit etwa 10 ccm Jodkaliumlösung (20%ig) beschickt. Dann wurden nacheinander 30 ccm $n/_{10}$ $KBrO_3$-Lösung, 25 ccm der zu untersuchenden Metakresollösung und 30 ccm verdünnte Schwefelsäure (1 + 5) in den Kolben gebracht, indem man die Lösungen an den Wänden des Kolbens herabfließen ließ, und durchgemischt. Zum Schluß wurden noch möglichst rasch 10 ccm Bromkaliumlösung (1 + 4) zugefügt, der Kolben alsbald verschlossen und der Inhalt nochmals durch vorsichtiges Kreisen durchgemischt. Eimer- und Kolbeninhalt müssen natürlich unbedingt getrennt bleiben. Nach einer Viertelstunde (in den anderen Versuchen ist die Stehdauer angegeben) wurde der Eimer zum Kippen gebracht, gut umgeschwenkt und das nach 5 Minuten ausgeschiedene Jod titriert.

Versuch 4[3]). 1.7996 g Metakresol „Kahlbaum" wurden zum Liter gelöst und 25 ccm zum Versuch verwendet.

Titriert 5.15 ccm. verbraucht 24.85 ccm = 99.5% Kresol.
Titriert 5.10 ccm, verbraucht 24.90 ccm = 99.7% Kresol.

Bei einer Stehdauer von 24 Stunden wurden titriert 3.93 ccm, verbraucht 26.07 ccm, entsprechend 104.4% Kresole. Dieser Überwert

[3]) Aus den zahlreichen Versuchsreihen sollen nur einige Versuche angeführt werden.

ließ sich damit erklären, daß in der Zwischenzeit infolge Undichtigkeit der gewöhnlichen Glasschliff-Erlenmeyer Brom entweichen konnte. Bei einem Parallelversuch färbte sich tatsächlich die zwischen Kolbenhalsrand und Stopfen gebrachte Jodkaliumlösung stark gelb. Es ist deshalb notwendig, für längere Bromierungszeiten nur Jodkolben zu nehmen, deren Halsrand nach oben hin verlängert ist, so daß man den Stopfen oben mit Jodkaliumlösung abdichten kann. Solche Kolben sind schon von anderer Seite beschrieben und angewendet worden.

Versuch 6. Dieselbe Lösung wie bei 4, aber im Jodkolben, der mit 5 ccm Jodkaliumlösung abgedichtet wurde.

Stehzeit	titriert	verbraucht	% Kresole
1/4 St.	5.10 ccm	24.90 ccm	99.7
24 „	5.15 „	24.85 „	99.5
72 „	5.10 „	24.90 „	98.7

Aus diesen Versuchsreihen geht hervor, daß sich Metakresol nach 1/4 stündiger Bromierung bestimmen läßt.

2. Orthokresol.

Versuch 8. 1.7713 g Orthokresol „Kahlbaum“ wurden zum Liter gelöst und davon 25 ccm zur Titration benutzt:

Stehdauer	titriert	verbraucht	% Kresol
1/4 Std.	12.07 ccm	17.93 ccm	72.9
1/2 „	10.91 „	19.09 „	77.6
1 „	9.70 „	20.30 „	82.6
2 „	8.84 „	21.16 „	86.1
4 „	7.78 „	22.22 „	90.4
6 „	7.63 „	22.37 „	91.0
24 „	6.82 „	23.18 „	94.3
48 „	5.81 „	24.19 „	98.4
72 „	5.09 „	24.91 „	101.3
72 „	5.04 „	24.96 „	101.5

Eine Beschleunigung in der Bromierung war weder durch Herabsetzen der Säuremenge auf 1/6, noch durch Erhöhung der Brommenge auf das Doppelte zu erreichen. Auffallend war, daß sämtliche Proben nach Titrationsende stark nachbläuten, auch die beiden letzten. Versuchsweise wurde bei den letzten beiden Proben die nachträgliche Jodausscheidung nach 1/4 Stunde nochmals fortgenommen. Nach

dem zweiten Male hörte dann die augenblickliche Bläuung auf, damit den vollständigen Ablauf der Reaktion anzeigend.

Im ganzen titriert	verbraucht	% Kresol
5.49 ccm	24.51 ccm	99.7
5.44 „	24.56 „	99.9

Es ist deshalb notwendig, die bei Orthokresol nach ½ Stunde nach dem Titrationsende noch eintretende Bläuung dem Titrationswert zuzurechnen. Dementsprechend sind die folgenden Versuche zu verstehen.

Versuch 10. 0.5902 g Orthokresol wurde zu 500 ccm gelöst und davon 25 ccm titriert.

Stehdauer	titriert	verbraucht	% Kresol
24 Std.	14.51 ccm	15.49 ccm	94.5
72 „	13.67 „	16.33 „	99.7

Versuch 11. 0.8325 g Orthokresol zum Liter gelöst und 25 ccm titriert.

Stehdauer	titriert	verbraucht	% Kresol
48 Std.	18.45 ccm	11.55 ccm	99.9
72 „	18.50 „	11.50 „	99,5

Orthokresol läßt sich also ebenfalls bromometrisch bestimmen, wenn auch wesentlich schwieriger als Metakresol, so daß hier Bromierungszeiten zum Teil bis 72 Stunden notwendig sind, die aber von der angewandten Kresolmenge abhängig zu sein scheinen.

3. Parakresol.

Versuch 12. 1.4238 g Parakresol „Kahlbaum" wurden zum Liter gelöst und 25 ccm davon in gleicher Weise titriert:

Stehdauer	titriert	verbraucht	% Kresol
¼ Std.	14.75 ccm	15.25 ccm	77.2
½ „	14.49 „	15.51 „	78.5
1 „	14.34 „	15.66 „	79.2
2 „	13.99 „	16.01 „	81.0
24 „	11.21 „	18.79 „	95.1
42 „	10.71 „	19.29 „	97.6
72 „	10.29 „	19.71 „	99.7
72 „	10.34 „	19.66 „	99.5

Versuch 13. 0.4046 g Parakresol wurden zu 500 ccm gelöst und 25 ccm bestimmt:

Stehdauer	titriert	verbraucht	% Kresol
48 Std.	20.29 ccm	9.71 ccm	86.4
72 „	18.83 „	11.17 „	99.4

Danach ist auch Parakresol titrierbar; auch hier sind hohe Bromierungszeiten notwendig, die ebenfalls von der angewandten Kresolmenge abhängen.

4. Mischungen der drei Kresole.

Die Mischungen verhielten sich ebenso wie die reinen Kresole. Von den zahlreichen, in verschiedenen Mengenverhältnissen ausgeführten Versuchen soll nur je ein Versuch angeführt werden. Bei einem Gehalt von 0.6—0.7 g Kresol im Liter erhält man schon bei 24stündiger Stehdauer quantitative Resultate.

a) Ortho- und Metakresol.

10 ccm der Metakresollösung 4 = 0.017996 g Metakresol und
10 ccm der Orthokresollösung 11 = 0.008325 g Orthokresol
= 0.026321 g Kresole

wurden wie üblich unter Anwendung von 30 ccm $n/_{10}$ $KBrO_3$ bestimmt:

Stehdauer	titriert	verbraucht	% Kresole
1 Std.	16.26 ccm	13.74 ccm	94.0
24 „	15.41 „	14.59 „	99.8

b) Ortho- und Parakresol.

Angewendet wurden

10 ccm der *p*-Kresollösung 12 = 0.014238 g Parakresol
und 10 ccm der *o*-Kresollösung 11 = 0.008325 g Orthokresol
= 0.022563 g Kresole

Stehdauer	titriert	verbraucht	% Kresole
1 Std.	19.12 ccm	10.88 ccm	86.8
24 „	17.51 „	12.49 „	99.7

c) Meta- und Parakresol.

Angewendet wurden

10 ccm *m*-Kresollösung 2 = 0.003667 g *m*-Kresol
10 ccm *p*-Kresollösung 13 = 0.008092 g *p*-Kresol
= 0.011759 g Kresole

Stehdauer	titriert	verbraucht	$^{0}/_{0}$ Kresole
1 Std.	23.64 ccm	6.36 ccm	97.4
24 „	23.48 „	6.52 „	99.9

d) Ortho-, Meta- und Parakresol.

Angewendet wurden

10 ccm der *o*-Kresollösung 11 = 0.08325 g *o*-Kresol
10 ccm der *m*-Kresollösung 2 = 0.003667 g *m*-Kresol
10 ccm der *p*-Kresollösung 13 = 0.008092 g *p*-Kresol
= 0.020084 g Kresole

Stehdauer	titriert	verbraucht	$^{0}/_{0}$ Kresole
1 Std.	19.92 ccm	10 08 ccm	90.4
24 „	18.91 „	11.09 „	99.5

Beim Abschluß der Bestimmungen mit reinen Kresollösungen sei die Beobachtung erwähnt, daß die Lösungen scheinbar altern. Nach sechs Wochen konnten in einer Orthokresollösung nur noch 93% Kresol gefunden werden. Diese Zersetzungserscheinungen sollen weiter studiert werden.

5. Bestimmungen von Kresolpräparaten.

a) Lysol. 5 g Lysol (Schülke & Mayr, A.-G., Hamburg) wurden mit etwa 60 g Wasser gemischt, mit verdünnter Schwefelsäure bis zur sauren Reaktion versetzt und mit Wasserdampf in einen 1000-ccm-Maßkolben destilliert, bis das Destillat sich mit Bromwasser nur spurenweise trübte. Sodann wurde filtriert, bis zur Marke aufgefüllt, und in 10 ccm dieser Lösung unter Anwendung von 30 ccm $n/_{10}$ $KBrO_3$ und einer Stehdauer von 24 Stunden der Kresolgehalt ermittelt.

$n/_{10}$ $Na_2S_2O_3$ titriert	$n/_{10}$ $KBrO_3$ verbraucht	% Kresol
14.97 ccm	15.03 ccm	54.1

Eine Kontrollbestimmung nach dem Arzneibuche ergab aus 20 g Lysol 10.2381 g Rückstand, entsprechend 51.2% Kresol.

b) Kresolseifenlösungen. Je 5 g einer Kresolseifenlösung der Continentalen A.-G. für Chemie, Berlin W 50, ergaben, wie oben bestimmt:

$n/_{10}$ $Na_2S_2O_3$ titriert	$n/_{10}$ $KBrO_3$ verbraucht	% Kresol
14.29 ccm	15.71 ccm	56.6
14.34 ccm	15.66 ccm	56.4

Die Kontrollbestimmung nach dem Arzneibuch ergab aus 20 g 10.4640 g Rückstand, entsprechend 52.3% Kresol.

In gleicher Weise 5 g einer Drogerie-Kresolseifenlösung ergaben:

$n/_{10}$ $Na_2S_2O_3$ titriert	$n/_{10}$ $KBrO_3$ verbraucht	% Kresol
16.96 ccm	13.04 ccm	47.0

Die Kontrollbestimmung des Arzneibuches ergab aus 20 g einen Rückstand von 9.0134 g, entsprechend 45.1 Kresol.

c) Kreolin-Präparate.

Beim Kreolin und dessen Ersatzpräparaten liegen die Verhältnisse insofern schwieriger, als hier die sogenannten Neutralöle, die den zur Darstellung verwandten Rohkresolen entstammen, beim Destillieren mit Wasserdampf zum Teil gleichzeitig mit dem Kresol übergehen. Auch bei schlechten Handelspräparaten von Kresolseifenlösungen muß man mit einem eventuellen Gehalt an Neutralölen rechnen, worauf das Arzneibuch keine Rücksicht nimmt. Bei solchen Präparaten ist also die Methode des Arzneibuches nicht anwendbar. Wie groß der Fehler dabei würde, mag daraus hervorgehen, daß das unten untersuchte Kreolin-Ersatzpräparat nicht weniger als 45% Neutralöle enthielt. Auch bromometrisch wirken diese Neutralöle störend, da sie Brom verbrauchen. 5 g der von Kresolen befreiten Neutralöle verbrauchten etwa 10 ccm $n/_{10}$ Kaliumbromat. Es ist also notwendig, diese Neutralöle irgendwie von der Reaktion mit Brom auszuschließen. Das wurde auf zwei Wegen versucht: Das eine Mal wurde die wässerige Kresollösung im Scheidetrichter nach dem Destillieren von den obenauf schwimmenden Neutralölen durch Ablassen getrennt, das andere Mal wurden Kresole und Neutralöle dem Destillat durch Ausschütteln mit Äther entzogen und aus diesem durch öfteres Schütteln mit wenig 8%iger Natronlauge die Kresole entfernt. Es wurden dann die beiden Versuche zum Liter aufgefüllt, doch mußte beim zweiten Verfahren vorher annähernd neutralisiert werden. Die letzten Spuren von Neutralölen ließen sich durch Filtrieren leicht zurückhalten.

Die bromometrische Bestimmung des Kreolins wurde folgendermaßen durchgeführt: 10 g Kreolinersatz wurden in saurer Lösung mit Wasserdampf destilliert, im Scheidetrichter die wässerige Kresollösung abgelassen, diese filtriert, zum Liter aufgefüllt und in 20 ccm die Kresole bei 24stündiger Stehdauer in üblicher Weise bestimmt. Vorgelegt wurden 30 ccm $n/_{10}$ $KBrO_3$.

$n/_{10}$ $Na_2S_2O_3$ titriert	$n/_{10}$ $KBrO_3$ verbraucht	% Kresol
8.41 ccm	21.59 ccm	19.4
8.36 ccm	21.64 ccm	19.5

Nach dem zweiten, etwas umständlicheren Verfahren, das deshalb auch nicht zu empfehlen ist, wurden 19.3% Kresole gefunden. Eine Kontrollbestimmung nach dem Arzneibuch war nicht ausführbar, nach Arnold-Mentzel ergaben sich 19.3%.

Zusammenfassung.

Alle drei Kresole sind bromometrisch sehr gut bestimmbar, wenn auch mit verschiedenen Bromierungszeiten, und zwar

m-Kresol in 1/4 Stunde, unabhängig von der Menge,

o- und *p*-Kresol erfordern Bromierungszeiten bis 72 Stunden, je nach der Kresolmenge.

Auch die Gemische der drei Kresole bieten der maßanalytischen Bestimmung mit Brom keine Schwierigkeiten.

Ferner läßt sich das Verfahren auf die verschiedenen Kresolpräparate, wie Lysol, Liquor Cresoli saponatus, Kreolin, und deren Ersatzpräparate anwenden, bei letzteren jedoch nur nach Entfernung der sogenannten Neutralöle.

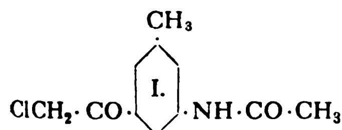
---

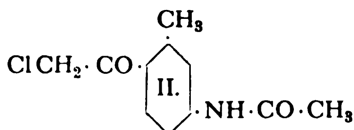
131. **Friedrich Richter**, Berlin:

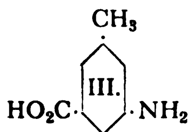
Notiz über die Einwirkung von Chloracetylchlorid auf Acet-*m*-toluid.

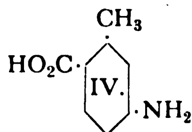
Eingegangen am 9. Juni 1926.

Fr. Kunckell[1]) hat vor einer Reihe von Jahren gezeigt, daß die genannten Substanzen in Gegenwart von Aluminiumchlorid ein Chloracetyl-acet-*m*-toluid (Fp. 145°) erzeugen, dem er die Formel I zuschrieb. Bei der Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung entstand daraus eine Acetaminotoluylsäure (Fp. 243°), die bei der Verseifung in die (nicht analysierte) freie Aminotoluylsäure vom Fp. 165° überging. Die Konstitution des Chloracetylacettoluids erschloß Kunckell aus der Tatsache, daß Indigobildung beim Kochen









nicht erfolgt, mithin Chloracetyl sich nicht in *o*-Stellung zur Acetaminogruppe befinden kann. Er hat jedoch dabei übersehen, daß dann außer Formel I noch Formel II möglich bleibt. Nun waren die beiden entsprechenden Aminotoluylsäuren bereits bekannt: III war von E. Müller[2]) aus 5-Nitro-3-methyl-benzoesäure dargestellt und zeigt

[1]) Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. 21, 455 (1911); C. **1912**, I, 134.
[2]) Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **42**, 433 (1909).

Fp. 183°. Die Säure der Formel IV gewann Jacobsen[3]) aus 4-Nitro-2-methyl-benzoesäure und gab ihren Fp. zu 165° an. Daraus folgt für die Säure von Kunckell mit hoher Wahrscheinlichkeit Formel IV und somit für das Chloracetylacet-*m*-toluid Formel II. Immerhin wäre ein direkter Vergleich der Säuren wünschenswert.

---

132. K. W. Rosenmund und Theodor Boehm:

Zur Kenntnis der Polyoxy-Benzylalkohole, insbesondere des Gallusalkohols und eines daraus gewonnenen Gerbstoffes.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

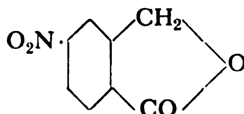
Eingegangen am 17. Juni 1926.

Die katalytische Reduktion der Carbonylgruppe ist in ihrem Verlauf von mannigfachen und im wesentlichen nach unerforschten Bedingungen abhängig. Abgesehen von Druck und Temperatur ist naturgemäß die Art und Form des angewendeten Katalysators von großem Einfluß. Ferner spielt das Lösungsmittel, wo es erforderlich ist, eine nicht zu unterschätzende Rolle. Bei einmal gegebenen Bedingungen geht zwar die Reduktion oft gleichförmig und in einem bestimmten Sinne vor sich, wie zum Beispiel aus den Arbeiten von Vavon[1]), die die katalytische Darstellung von Alkoholen betreffen, hervorgeht. Gleichwohl dürfte es sich auch in diesem Falle nicht um einen auf beliebige Aldehyde übertragbaren, allgemein gültigen katalytischen Vorgang handeln.

Rosenmund und Jordan[2]) haben vor einiger Zeit über Untersuchungen berichtet, die die Reduktion aromatischer Aldehyde bei normalem Druck und gewöhnlicher Temperatur mittels Palladium zum Gegenstand hatten. Sie hatten festgestellt, daß unter diesen Um-

---

[3]) Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **17**, 164 (1884). Fast gleichzeitig mit Jacobsen hat Hönig (Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **18**, 3450 [1885]) diese Säure durch Reduktion von Nitrophthalid



erhalten. Er gibt ihr den Fp. 153°. Daß die beiden Säuren trotzdem identisch sind, folgt mit Sicherheit daraus, daß beide in dieselbe 4-Oxy-2-methyl-benzoesäure vom Fp. 179° übergehen. — Siehe auch die tabellarische Zusammenstellung der Aminotoluylsäuren bei Gabriel, Thieme (Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **52**, 1092 [1919]).

[1]) C. r. **154**, 359 (1912).

[2]) B. **58**, 160 (1925).

ständen und bei Anwendung von Eisessig als Lösungsmittel zwei Moleküle Wasserstoff aufgenommen werden, und zwar verlief die Reduktion bei Benzaldehyd, Anisaldehyd und o-Chlorbenzaldehyd, falls ohne Zusatzstoff gearbeitet wurde, in dem Sinne, daß fast gleichzeitig mit dem zugehörigen Alkohol der entsprechende Kohlenwasserstoff entstand. Bei Piperonal und Vanillin hingegen ging die erste Phase der Reduktion, die Bildung des Alkohols, ungleich schneller vor sich als die zweite Phase, der Übergang vom Alkohol zum Kohlenwasserstoff, so daß bei der Unterbrechung der Reaktion nach Verbrauch von einem Molekül Wasserstoff etwa 90% Alkohol vorhanden waren.

Dieses bezüglich der Oxyaldehyde abweichende Resultat, das für präparative Zwecke verwertbar erschien, veranlaßte uns, die Untersuchungen fortzusetzen. Die angewandte Methode gestattet eine denkbar milde Behandlung des zu reduzierenden Stoffes und damit die Darstellung von Alkoholen, die mittels der älteren Verfahren nicht zugänglich sind. Solche Alkohole sind im besonderen die mehrwertigen Phenolalkohole, von denen bisher nur Derivate bekannt sind, deren genauere Kenntnis jedoch im Hinblick auf die Rolle, die die aromatischen Oxyalkohole beim Aufbau von Pflanzenstoffen, insonderheit von Glukosiden, vielleicht auch von Gerbstoffen, spielen, von Bedeutung sein dürfte. In diesem Zusammenhange sei erwähnt, daß sich vor längeren Jahren schon Marx[3]) im Auftrage von E. Fischer um die Synthese des Gallusalkohols bemüht hat. Es gelang ihm, den Trimethyläther darzustellen, nicht aber den freien Alkohol selbst. Es sei daran erinnert, daß einzelnen Phenolalkoholen oder ihren Derivaten auch therapeutisches Interesse zukommt. Der Orthooxybenzylalkohol z. B., das Saligenin, im Auslande seit Jahrzehnten als Arzneimittel hochgeschätzt, findet neuerdings auch in Deutschland wieder arzneiliche Verwendung.

Unsere Untersuchungen, die zum Teil auch an eine mehrere Jahre zurückliegende Arbeit von Rosenmund und Pfankuch[4]) anknüpfen, betrafen fürs erste den Protocatechualdehyd und den Gallusaldehyd. Neben den beiden freien Aldehyden wurden auch ihre Carbalkoxyderivate in den Kreis der Untersuchungen einbezogen. Die Hydrierung fand bei gewöhnlicher Temperatur und unter Atmosphärendruck statt. Als Katalysator diente auf Bariumsulfat niedergeschlagenes Palladium, für $^1/_{100}$ Mol Aldehyd 0.02 g Palladium, als Lösungsmittel Eisessig.

Unter Hinweis auf das in der Einleitung Gesagte ist über das Verhalten der einzelnen Aldehyde dem Palladium-Wasserstoff gegenüber folgendes zu berichten:

1. Protocatechualdehyd. Die Reduktion erfolgte rasch und ohne merkliche Änderung der Geschwindigkeit bis zum Verbrauch von 2 Mol. Wasserstoff. Das Reaktionsprodukt war Homobrenzcatechin.

2. Dicarbomethoxyprotocatechualdehyd. Die Wasserstoffaufnahme ging sehr schnell vor sich. Nach Verbrauch

[3]) A. 263, 252 (1891).
[4]) B. 55, 2357 (1922).

von 1 Mol. Wasserstoff setzte jedoch die Reaktion aus. Das Reaktionsprodukt war der entsprechende Alkohol.

3. Dicarboäthoxyprotocatechualdehyd. Es erfolgte bei mehreren Versuchen keine merkliche Wasserstoffaufnahme. Die Versuche wurden daher aufgegeben.

4. Gallusaldehyd. Die Reduktion erfolgte verhältnismäßig langsam und war nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff beendet. Über das Reaktionsprodukt vgl. B. 55, 2369 (1922).

5. Tricarbomethoxygallusaldehyd. Die Reduktion erfolgte rasch und mit stetig abnehmender Geschwindigkeit und war nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff beendet. Das Reaktionsprodukt war der Tricarbomethoxygallusalkohol.

6. Dicarbomethoxygallusaldehyd. Es trat keine Reaktion ein.

7. Tricarboäthoxygallusaldehyd. Die Reduktion verlief ähnlich wie unter 5., jedoch in der Regel bei etwa dreimal so langer Zeitdauer. Endprodukt war der entsprechende Alkohol.

Die Versuche wurden mit sorgfältig gereinigten Substanzen und stets unter den gleichen Bedingungen ausgeführt. Eine etwaige Vergiftung des Katalysators durch Fremdstoffe scheint ausgeschlossen. Aus der Zusammenstellung der Ergebnisse ist ersichtlich, daß die katalytische Hydrogenisation der Carbonylgruppe auch in Fällen, wo es sich um nahe verwandte Stoffe handelt, recht ungleichmäßig verlaufen kann. Ergänzend ist zu bemerken, daß die Verhältnisse bei der Anwendung von Platin ähnlich liegen: der Triacetylgallusaldehyd z. B. läßt sich nach Rosenmund und Pfankuch[5]) mit Platinmohr in Eisessig nicht reduzieren, der Salicylaldehyd dagegen wird nach Windaus und Schiele[6]) unter gleichen Umständen zum o-Kresol reduziert, ohne daß hierbei Zwischenprodukte gefaßt worden wären.

Gewiß ist es nicht ausgeschlossen, daß auch in den oben bezeichneten negativ verlaufenen Fällen die Reduktion in dem beabsichtigten Sinne gelingt, wenn die Versuchsbedingungen in geeigneter Weise abgeändert werden. Immerhin zeigen die Untersuchungen von neuem, daß der Ablauf eines katalytischen Prozesses auf Grund unserer gegenwärtigen Vorstellungen von den katalytischen Vorgängen nicht ohne weiteres vorausbestimmt werden kann und daß der aktivierte Wasserstoff, auch soweit es sich um katalytische Reduktionen der hier bezeichneten Art handelt, keine Reaktion eingeht, wenn nicht gleichzeitig durch dynamische Wechselbeziehungen zwischen dem Katalysator und dem zu hydrierenden Individuum Angriffspunkte für den Wasserstoff geschaffen werden, — eine Hypothese, die auch in Hinsicht auf die bekannte Erscheinung der spezifischen Wirkung der Katalysatoren mit dem Begriff der intermediären Komplexbildung weitgehend verknüpft ist.

Was den präparativen Erfolg unserer Arbeit anbetrifft, so ist zunächst hervorzuheben, daß die Substitution im phenolischen

[5]) B. 55, 2358 (1922.

[6]) B. 56, 847 (1924).

Hydroxyl im allgemeinen eine für unsere Zwecke günstige Wirkung erzeugt hat. In den Fällen zu 2, 5 und 7 wurden die entsprechenden Alkohole in quantitativer Ausbeute erhalten. Zur Charakterisierung wurden die Reaktionsprodukte einerseits in Urethane übergeführt, andererseits wurden ihre *p*-Nitrobenzoesäureester dargestellt, womit der Nachweis des alkoholischen Hydroxyls erbracht wurde. Es gelang ferner, unter Berücksichtigung der den Phenolalkoholen eigenen Empfindlichkeit, namentlich gegenüber Mineralsäuren, den Dicarbomethoxyprotocatechualdehyd zu verseifen und den 3,4-Dioxybenzylalkohol in kristallinem Zustande zu isolieren.

Die unter gleichen Vorsichtsmaßregeln — Wasserstoffatmosphäre, Kühlung, Vermeidung von Alkali- und Säureüberschuß — vorgenommene Verseifung des Tricarbomethoxygallusalkohols führte dagegen zu einem strukturell vorläufig nicht definierbaren Produkt, dessen bemerkenswerteste Eigenschaft sein ausgesprochener Gerbstoffcharakter ist.

Das Verseifungsprodukt ließ sich mit Essigäther extrahieren und zeigte, in frischem Zustande in Wasser gelöst, eine tanninähnliche Reaktion gegenüber Eisenchlorid. Nach Verdunsten des Essigesters im Vakuum hinterblieb eine gelbe, klar durchsichtige, zähe Masse, die nach einigen Tagen erhärtete und sich pulverisieren ließ, an der Luft aber allmählich eine braunrote Farbe annahm. Dieses nachgedunkelte Produkt löste sich leicht in Wasser, Alkohol und Aceton, aber nicht mehr in Essigäther. Die wässerige Lösung gab nicht mehr die tintenblaue Reaktion mit Eisenchlorid, sondern nur eine grünbraune Trübung oder schmutzig braune Flockung. Sie fällte jedoch, auch in starker Verdünnung, Gelatine, Alkaloide, Brechweinstein und dergleichen. Die alkoholische Lösung gab mit alkoholischer Arsensäure nach kurzem Stehen eine Gallerte. Daß es sich bei dem in Frage stehenden Stoff nicht um den einfachen Gallusalkohol handelt, erhellt daraus, daß es nicht gelang, durch Carbomethoxylierung das Ausgangsmaterial wiederzugewinnen. Mit Naphthylisocyanat oder Phenylisocyanat trat keine Reaktion ein. Mittels Pyridin und Essigsäureanhydrid ließ sich der Gerbstoff in ein farbloses, pulveriges Acetylderivat überführen, daß äußerlich Ähnlichkeit mit dem Acetyltannin zeigte. Das Produkt besaß aber auch nach wiederholtem Umfällen aus Alkohol und Essigsäure keinen deutlichen Schmelzpunkt und wurde deshalb, vor allem aber wegen Mangels an Material, vorläufig nicht weiter untersucht.

Das hier beschriebene Verhalten des Gallusalkohols erinnert weitgehend an die von Freudenberg[7]) beobachtete Eigenschaft des Catechins, sich in wässeriger Lösung in einen amorphen Gerbstoff umzuwandeln, nur daß in dem Falle des Gallusalkohols infolge Überladung mit Hydroxylgruppen die Selbstkondensation unverhältnismäßig rascher fortschreitet und es sich um ein besonders einfaches Molekül handelt. Der hierbei entstehende Gerbstoff ist allem Anschein nach nicht einheitlich, sondern stellt ein Gemisch von Substanzen dar, die durch verschieden weit vorgeschrittene Kondensation entstanden sind und sich unter geeigneten Bedingungen, z. B. in

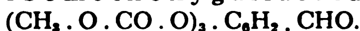
---

[7]) B. 55, 1734 (1922) und C. 1925 II, 254.

Lösung, immer weiter verändern. Die Frage nach der Konstitution des Gerbstoffes verliert unter diesen Umständen an Sinn. Die Annahme, daß nicht wenige in der Natur vorkommende Gerbstoffe in analoger Weise aus einem einfach konstituierten Stoff infolge Selbstkondensation gebildet werden, erfährt durch unsere Beobachtung der Gerbstoffbildung eine Stütze. In Übereinstimmung mit Freudenberg (l. c.) können wir für derartige Fälle feststellen, daß hier die spezielle Frage nach der Konstitution durch die übergeordnete Frage nach dem aufbauenden Prinzip ersetzt werden muß.

Beschreibung der Versuche.

Tricarbomethoxygallusaldehyd.



$(CH_3.O.CO.O)_3.C_6H_2.CHO$.

Der Aldehyd ist bereits vor einigen Jahren von Rosenmund und Zetzsche[8]) als Zwischenprodukt isoliert worden, konnte aber damals, ebenso wie sein *p*-Nitrophenylhydrazon, nicht in kristallinem Zustand erhalten werden.

Zur Darstellung werden 1.7 g Gallusaldehyd in einer 100-ccm-Flasche mit 10 ccm Wasser übergossen und durch Zusatz von 1 Mol. Kaliumhydroxyd (0.56 g KOH in 50%iger Lösung) in Lösung gebracht. Nach einiger Kühlung in Eis wird 1.0 g (statt 0.95 g) Chlorkohlensäuremethylester hinzugefügt und eine Minute lang unter zeitweiliger Lüftung des Stopfens kräftig geschüttelt. Hierauf wird noch dreimal die gleiche Menge Kaliumhydroxyd und Chlorkohlensäuremethylester zugesetzt und jedesmal etwa drei Minuten lang unter Kühlung geschüttelt. Am Schluß hat sich eine bräunliche, harzige Masse abgeschieden, von der die klare, gelbliche Flüssigkeit abgegossen wird. Die abgeschiedene Masse wird mit kaltem Wasser übergossen und mit einem Glasstab durchgerührt, worauf sie zu erstarren beginnt. Das feste Produkt wird auf Ton abgepreßt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Die Ausbeute an diesem Rohprodukt entspricht der theoretischen Berechnung. Zur Reinigung wird in wenig Aceton gelöst, die Lösung mit Kohle geschüttelt und filtriert. Das klare, gelbliche Filtrat wird mit dem gleichen Volumen Wasser ersetzt und zur Kristallisation beiseite gestellt. Auf diese Weise werden feine, farblose Prismen erhalten, die nach vorhergehendem Sintern bei 81—82° schmelzen.

0.2250 g Sbst.: 0.3941 g CO_2, 0.0805 g H_2O.

$C_{13}H_{12}O_{10}$ (328.17). Ber.: C 47.56, H 3.69.
Gef.: C 47.77, H 4.00.

Der Tricarbomethoxygallusaldehyd ist leicht löslich in Chloroform, Eisessig, Essigäther, Äther, Benzol, Xylol, siedendem Alkohol, kaum löslich in heißem Wasser, unlöslich in Petroläther.

p-Nitrophenylhydrazon. Berechnete Mengen Tricarbomethoxygallusaldehyd und *p*-Nitrophenylhydrazin werden getrennt in wenig Eisessig gelöst und die Lösungen heiß zusammengegossen. Beim Erkalten erstarrt das Gemisch zu einem gelben

---

[8]) B. 51, 595 (1918).

Kristallbrei. Nach Umkristallisieren aus Aceton werden gelbe Prismen erhalten, die bei 206—207° schmelzen.

0.1938 g Sbst.: 14.8 ccm N (20°, 757 mm).
$C_{19}H_{17}O_{11}N_3$ (463.27). Ber.: N 9.07.
Gef.: N 8.86.

Leicht löslich in Aceton und heißem Eisessig, mäßig löslich in Alkohol und Essigäther, schwer in Benzol, Äther, Chloroform, unlöslich in Petroläther und Wasser.

Dicarbomethoxygallusaldehyd.
$(CH_3 . O . CO . O)_2(OH) . C_6H_2 . CHO$.

Wendet man bei der Darstellung des Tricarbomethoxygallusaldehyds keinen Überschuß an Chlorkohlensäuremethylester an, oder wurde nicht ausreichend gekühlt, so gewinnt man aus der von der abgeschiedenen Masse abgegossenen gelblichen Flüssigkeit nach Ansäuern mit Salzsäure eine Substanz, die, aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert, bei 155° schmilzt. Sie lößt sich sehr leicht in verdünnter Natronlauge, in Eisessig, Essigäther und Alkohol, dagegen schwer in Äther, Benzol und heißem Wasser. Die wässerige Lösung färbt sich auf Zusatz von Eisenchlorid grün. Die Farbe geht auf Zusatz von Sodalösung in Rot über. Diese Eigenschaften und die Entstehung der Verbindung weisen auf freies Hydroxyl hin. Wie E. Fischer und Freudenberg[9]) beobachtet haben, läßt sich das para-ständige Hydroxyl der Gallussäure schwerer carbomethoxylieren als die meta-ständigen (OH)-Gruppen, während umgekehrt die Verseifung zuerst bei dem *p*-ständigen Hydroxyl angreift. Ganz analog dürfte sich auch der Gallusaldehyd verhalten. Die geringe Substanzmenge wurde zur Darstellung des *p*-Nitrophenylhydrazons verbraucht. Diese, aus verdünntem Alkohol in Form eines ziegelroten Kristallpulvers erhaltene Verbindung schmilzt bei 192 bis 193°.

0.1300 g Sbst.: 11.3 ccm N (20°, 761 mm).
$C_{17}H_{15}O_9N_3$ (405.24). Ber.: N 10.37.
Gef.: N 10.14.

Die Analyse beweist das Vorhandensein einer freien Hydroxylgruppe. Im Zusammenhang mit dem oben Gesagten dürfte dem fraglichen Aldehyd die Formel eines 3,5-Dicarbomethoxygallusaldehyds zukommen.

Tricarbomethoxygallusalkohol.
$(CH_3 . O . CO . O)_3{}^{3.4.5} C_6H_2 . CH_2OH$.

3.3 g Tricarbomethoxygallusaldehyd ($^1/_{100}$ Mol.) werden in 10 ccm Eisessig gelöst und mit 1.0 g Katalysator (Bariumsulfat mit 2% Palladium) bei gewöhnlicher Temperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme erfolgt anfangs ziemlich rasch, nimmt dann gleichmäßig ab und hört nach Verbrauch von 1 Mol Wasserstoff vollkommen auf. Die Geschwindigkeit der Reaktion hängt sehr stark von der Reinheit des Aldehydes ab, der unter Umständen beim Umkristallisieren eine teilweise Zersetzung erleidet. Auch die Menge

[9]) B. 45, 2716 (1912).

des Lösungsmittels spielt naturgemäß eine Rolle. Je nach den Bedingungen schwankt die Dauer der Hydrierung für die anfangs genannte Menge an Aldehyd zwischen einer halben und einer ganzen Stunde. Nach Beendigung der Reaktion wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat wird unter vermindertem Druck bei etwa 50° auf ein Drittel eingedampft und der zähflüssige Rückstand mit der drei- bis vierfachen Menge Wasser verrührt. Das hierbei sich ausscheidende Öl erstarrt nach einigen Stunden zu einem harten Kristallkuchen. Das Produkt wird in Alkohol gelöst und die Lösung, mit Wasser bis zur schwachen Trübung versetzt, zwei Tage lang beiseitegestellt. Man erhält auf diese Weise gleichmäßige, stark lichtbrechende Prismen, deren Schmelzpunkt zwischen 67—68° liegt. Die Ausbeute ist so gut wie quantitativ.

0.2050 g Sbst.: 0.3564 g CO_2, 0.0856 g H_2O.
$C_{13}H_{14}O_{10}$ (330.18). Ber.: C 47.27, H 4.27.
Gef.: C 47.42, H 4.67.

Der Alkohol ist leicht löslich in Eisessig, Alkohol, Aceton, Chloroform, Benzol, Äther und Essigäther, desgleichen in Toluol und Xylol beim Erwärmen, dagegen kaum löslich in Wasser und Petroläther. In wässerigem Alkali tritt nur langsam unter Gelbfärbung Lösung ein. Nach 24 Stunden war eine Probe noch nicht völlig gelöst.

Naphthylurethan. 0.66 g Tricarbomethoxygallusalkohol und 0.35 g α-Naphthylisocyanat werden in einem trockenen, zugeschmolzenen Reagensglas eine Stunde lang in siedendem Wasser erhitzt. Es tritt zunächst klare Lösung ein. Nach einiger Zeit trübt sich der Inhalt und wird schließlich zähflüssig bis fest. Das Reaktionsprodukt wird nunmehr mit etwas Eisessig erwärmt. Beim Erkalten scheidet sich der nebenher entstandene Dinaphthylharnstoff ab, von dem abfiltriert wird. Das Filtrat wird mit Wasser bis zur schwachen Trübung versetzt. Nach einigen Stunden kristallisieren hieraus winzige, zu Büscheln vereinigte Nadeln, die bei 131—132° schmelzen.

0.2295 g Sbst.: 5.5 ccm N (19°, 762 mm).
$C_{24}H_{21}O_{11}N$ (499.30). Ber.: N 2.81.
Gef.: N 2.81.

Das Urethan ist leicht löslich in Chloroform, Aceton, Alkohol, Essigäther, weniger leicht in Äther, so gut wie unlöslich in Wasser und Petroläther.

p-Nitrobenzoesäureester des Tricarbomethoxygallusalkohols. 1.65 g Tricarbomethoxygallusalkohol, 0.95 g p-Nitrobenzoylchlorid und 0.7 g geglühtes Kaliumcarbonat werden in 15 ccm Benzol kräftig geschüttelt und das Gemisch im geschlossenen Gefäß für einige Stunden beiseitegestellt. Hierauf wird filtriert und die klare Lösung bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum eingedunstet. Der ölige Rückstand wird mit heißem Methylalkohol aufgenommen. Beim Erkalten kristallisiert hieraus der Ester in feinen, farblosen Nadeln vom Schmp. 147—148°.

0.2495 g Sbst.: 6.0 ccm N (20°, 774 mm).
$C_{20}H_{17}O_{13}N$ (479.25). Ber.: N 2.92.
Gef.: N 2.85.

Tricarboäthoxygallusaldehyd.


$(C_2H_5O.CO.O)_3C_6H_2.CHO.$

Darstellung aus Gallusaldehyd und Chlorkohlensäureäthylester wie bei dem Homologen. Aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, schmilzt das Produkt bei 69—70°.

0.1633 g Sbst.: 0.3093 g CO_2, 0.0747 g H_2O.
$C_{16}H_{18}O_{10}$ (370.22). Ber.: C 51.88, H 4.90.
Gef.: C 51.66, H 5.12.

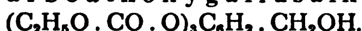
Leicht löslich in den organischen Lösungsmitteln außer Petroläther.

p-Nitrophenylhydrazon. Es kristallisiert aus Methylalkohol in gelben, rechteckigen Plättchen und schmilzt bei 198—199°.

0.1528 g Sbst.: 11.1 ccm N (18°, 760 mm).
$C_{22}H_{23}O_{11}N_3$ (505.32). Ber.: N 8.32.
Gef.: N 8.52.

Leicht löslich in Aceton und Essigäther, in heißem Eisessig, Chloroform und Benzol, ziemlich schwer in Alkohol und Äther, unlöslich in Wasser.

Tricarboäthoxygallusalkohol.


$(C_2H_5O.CO.O)_3C_6H_2.CH_2OH.$

1.85 g Tricarboäthoxygallusaldehyd werden in 10 ccm Eisessig gelöst und mit 0.5 g Palladiumbariumsulfat im Wasserstoff bei gewöhnlicher Temperatur geschüttelt. Die Reaktion geht sehr langsam vor sich. Nach 3 bis 4 Stunden ist die einem Molekül entsprechende Menge Wasserstoff aufgenommen und die Reduktion beendet. Aus mäßig verdünntem Alkohol kristallisiert das Reaktionsprodukt in ganz feinen, langen Nadeln vom Schmp. 58—59°.

0.1661 g Sbst.: 0.3152 g CO_2, 0.0820 g H_2O.
$C_{16}H_{20}O_{10}$ (372.24). Ber.: C 51.60, H 5.42.
Gef.: C 51.77, H 5.52.

Der Tricarboäthoxygallusalkohol ist leicht löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln außer Petroläther. Kaum löslich in Wasser.

Naphthylurethan. 0.37 g Tricarboäthoxygallusalkohol und 0.17 g *α*-Naphthylisocyanat werden in einem Reagensglase in siedendem Wasser etwa eine Stunde lang erhitzt. Das Urethan schmilzt nach wiederholtem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol zwischen 87 und 88°. Es ist in den üblichen Lösungsmitteln leicht löslich, nicht aber in Petroläther und Wasser.

0.2282 g Sbst.: 5.3 ccm N (19°, 762 mm).
$C_{27}H_{27}O_{11}N$ (541.37). Ber.: N 2.59.
Gef.: N 2.72.

Verseifung des Tricarbomethoxygallusalkohols.

In eine Woulffsche Flasche wurden 60 ccm $n/_1$ Natronlauge (= 6 Mol) gebracht und die Luft in der Flasche durch Wasserstoff verdrängt. Unter Eiskühlung wurde hierauf eine Lösung von 3.3 g Tricarbomethoxygallusalkohol in 15 ccm Alkohol aus einem Tropftrichter in die Natronlauge getropft. Schon nach den ersten Tropfen

färbte sich die Flüssigkeit in der Flasche gelbbraun. Nach einstündigem Stehen wurde durch den Tropftrichter allmählich die äquivalente Menge $n/_1$ Salzsäure hinzugefügt, wobei Kohlensäureentwicklung und Aufhellung erfolgte. Die klare, schwach gelb gefärbte Lösung wurde nunmehr bei 50° im Vakuum bis zur beginnenden Abscheidung von Natriumchlorid eingedunstet. Der Rückstand wurde mehrere Male mit Essigäther extrahiert, bis der Essigäther nicht mehr gelb gefärbt war. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieb im Kolben das Verseifungsprodukt als gelber, dickflüssiger, klarer Sirup zurück. Das Produkt war in Wasser und Alkohol leicht löslich.

Die wässerige Lösung wurde durch einen Tropfen Eisenchloridlösung blauschwarz gefärbt. Auf weiteren Zusatz von einem Tropfen Sodalösung färbte sich die Flüssigkeit blauviolett.

Aus der Lösung in Essigäther wurde durch Petroläther oder Chloroform ein gelbliches Öl abgeschieden, das sich im Laufe von mehreren Tagen nicht veränderte.

Beim Aufbewahren im Exsiccator trocknete das ursprünglich zähflüssige Produkt zu einer gelbbraunen, pulverisierbaren Masse ein, die zwar noch leicht in Wasser und Alkohol löslich war, aber nur noch kaum in Essigäther. Die wässerige Lösung gab jetzt mit Eisenchlorid eine schmutzig braune Trübung, die sich auf Zusatz von Soda nicht veränderte. Anscheinend ist also bei dem Eintrocknen eine Umwandlung des Produktes vor sich gegangen. Es hat keinen Schmelzpunkt, sondern schwärzt sich schon bei etwa 80° und verkohlt bei weiterem Erhitzen. Konzentrierte Schwefelsäure löst langsam mit brauner Farbe, nach einiger Zeit tritt Ausscheidung von Flocken ein.

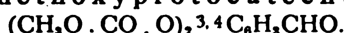
In der wässerigen Lösung erzeugt Bleiacetat eine grünliche Fällung, die auf Zusatz von Salzsäure mit roter Farbe in Lösung geht. Bromwasser erzeugt keine Fällung. Ammoniakalische Silberlösung und Fehlingsche Lösung werden sofort reduziert.

Die wichtigste Eigenschaft des Verseifungsproduktes ist sein Gerbstoffcharakter. Der Geschmack ist stark zusammenziehend. schwach bitter. Die wässerige, sauer reagierende Lösung fällt Gelatine. Alkoholische Arsensäure wird durch die alkoholische Lösung des Gerbstoffes flockig gefällt und gelatiniert nach einiger Zeit. Mit Coffein, Antipyrin, Brucin, Brechweinstein entstehen Fällungen. Ammonmolybdatlösung gibt dichten schwarzen Niederschlag. In Kalkwasser und in Barytwasser entsteht eine grünlichbraune Fällung. Die Lösungen des Gerbstoffes in Wasser oder in Alkohol werden beim Einengen, ähnlich wie die Tanninlösungen, zähflüssig.

Acetylderivat. Das oben beschriebene Produkt wurde in Pyridin-Essigsäureanhydrid gelöst, die Lösung nach einer Stunde in angesäuertes Wasser gegossen und ausgeäthert. Der ölige Ätherrückstand wurde in Eisessig gelöst und die farblose, klare Lösung mit Wasser versetzt. Auf diese Weise wurden farblose Flocken erhalten, die nach dem Trocknen ein feines weißes Pulver darstellten. Das Acetylprodukt ist in Alkohol und Aceton leicht löslich. Natronlauge löst langsam mit vorübergehender blauer Farbe. Das Produkt sintert bei etwa 160°, wird bei 170° durchsichtig, ohne zusammenzufließen.

und zersetzt sich bei höherem Erhitzen, ohne zu verkohlen. Äußerlich zeigt dieses Acetylderivat große Ähnlichkeit mit dem Acetyltannin.

Dicarbomethoxyprotocatechualdehyd.


$(CH_3O . CO . O)_2{}^{3.4}C_6H_3CHO$.

Die Darstellung geht sehr glatt vor sich. 1.4 g Protocatechualdehyd werden mit 20 ccm Wasser übergossen, 1.12 g Kaliumhydroxyd in etwas Wasser hinzugefügt und die Lösung nach Zusatz von 2.0 g Chlorkohlensäuremethylester kurze Zeit kräftig geschüttelt. Hierbei geht der Inhalt des Gefäßes in einen fast farblosen Kristallbrei über. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Eisessig oder Aceton (+ Wasser) resultiert ein weißes, filziges Produkt, das unter dem Mikroskop als ein Gewirr von sehr feinen und langen Nadeln erkannt wird. Schmelzpunkt 99—100°.

0.2614 g Sbst.: 0.4992 g CO_2, 0.0954 g H_2O.

$C_{11}H_{10}O_7$ (254.14). Ber.: C 51.96, H 3.97.
Gef.: C 52.06, H 4.08.

Der Aldehyd ist leicht löslich in Chloroform, Aceton, Eisessig, Essigester, mäßig löslich in Alkohol und Äther, fast unlöslich in Petroläther und kaltem Wasser.

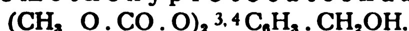
p-Nitrophenylhydrazon. Entsteht beim Zusammengießen der Lösungen von 0.5 g Aldehyd und 0.3 g *p*-Nitrophenylhydrazin in Eisessig. Kristallisiert aus heißem Methylalkohol in großen, glänzendgelben rhombischen Plättchen. Schmp. 187—189°.

0.1203 g Sbst.: 11.3 ccm N (18°, 755 mm).

$C_{17}H_{15}O_8N_3$ (389.24). Ber.: N 10.80.
Gef.: N 10.94.

Mäßig löslich in Aceton, Eisessig und Essigester, etwas weniger in Alkohol und Chloroform, unlöslich in Äther, Petroläther und Wasser.

Dicarbomethoxyprotocatechualkohol.


$(CH_3 O . CO . O)_2{}^{3.4}C_6H_3 . CH_2OH$.

2.55 g (= 1/100 Mol) Dicarbomethoxyprotocatechualdehyd werden in 10 ccm Eisessig gelöst, zusammen mit 1.0 g Katalysator (2% Pd auf Bariumsulfat) in eine Ente gebracht und in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Reaktion geht sehr schnell vor sich. In der Regel war die für 1 Mol berechnete Menge Wasserstoff innerhalb 20 Minuten aufgenommen. Damit war die Reduktion beendet. Die vom Katalysator abfiltrierte und im Vakuum eingeengte Eisessiglösung wurde mit etwa 15 ccm Wasser verrührt, das abgeschiedene Öl mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung wiederholt mit Wasser gewaschen. Nach Verdunsten des Äthers hinterblieb ein farbloses, dickflüssiges Öl, das auch nach Wochen nicht kristallisierte. Da auch der Versuch einer Destillation im Vakuum nur zur Zersetzung führte, wurde auf die Analyse des Produktes verzichtet. Es gelang aber auch hier, das Reaktionsprodukt mit *p*-Nitrobenzoylchlorid zu verestern, sowie das Naphthylurethan darzustellen, womit der Nachweis des alkoholischen Hydroxyls erbracht ist.

p-Nitrobenzoesäureester. 1.3 g Alkohol, 0.9 g *p*-Nitrobenzoylchlorid und 0.7 g geglühtes Kaliumcarbonat werden in 15 ccm Benzol eine Viertelstunde lang kräftig geschüttelt. Nach einigem Absetzen wird filtriert und das Benzol bei gewöhnlicher Temperatur verdunstet. Der ölige Rückstand wird in heißem Methylalkohol aufgenommen. Aus dem Filtrat scheiden sich Kristalle ab, die nochmals in Eisessig gelöst werden. Hieraus erhält man nach Verdünnen mit Wasser schließlich feine farblose Nadeln, die bei 129—130° schmelzen.

0.1770 g Sbst.: 5.22 ccm N (20°, 764 mm). — 0.0897 g Sbst.: 0.1754 g CO_2, 0.0286 g H_2O.

$C_{18}H_{15}O_{10}N$ (405.22). Ber.: C 53.33, H 3.73, N 3.46.
Gef.: C 53.33, H 3.57, N 3.45.

Der Ester ist leicht löslich in Aceton, Essigäther, Chloroform, Essigsäure, schwer löslich in kaltem Alkohol und Äther, unlöslich in Petroläther.

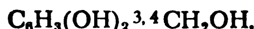
Naphthylurethan. 1.3 g Alkohol und 0.85 g *α*-Naphthylisocyanat werden in ein trockenes Reagensglas eingewogen und das Gemisch eine Stunde lang im Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit heißem Eisessig verrührt und nach Abkühlung von dem nebenher entstandenen Dinaphthylharnstoff abfiltriert. Das Filtrat wird mit viel Wasser verdünnt und bis zum nächsten Tage beiseitegestellt. Es kristallisieren große, farblose Prismen, die bei 103—104° schmelzen.

0.1924 g Sbst.: 5.4 ccm N (21°, 764 mm).

$C_{22}H_{19}O_8N$ (425.27). Ber.: N 3.29.
Gef.: N 3.28.

Leicht löslich in Benzol, Chloroform, Aceton, Essigäther, mäßig löslich in kaltem Alkohol und Äther, unlöslich in Petroläther und Wasser.

Protocatechualkohol.



$C_6H_3(OH)_2{}^{3,4}CH_2OH$.

Der Dicarbomethoxyprotocatechualkohol konnte durch vorsichtige Verseifung in den freien 3,4-Dioxybenzylalkohol übergeführt werden. In eine Woulffsche Flasche wurden 40 ccm $n/_1$ Natronlauge (4 Mol.) pipettiert und zur Verdrängung der Luft Wasserstoff durchgeleitet. Gleichzeitig wurden 2.56 g Dicarbomethoxyprotocatechualkohol in 15 ccm Alkohol gelöst. Unter Kühlung und dauerndem Durchleiten von Wasserstoff wurde diese Lösung mittels Tropftrichters in die Natronlauge getropft. Die Verseifung geht glatt vor sich. Nach einstündigem Stehen wurde durch den gleichen Tropftrichter die äquivalente Menge $n/_1$ Salzsäure (40 ccm) unter Umschwenken hinzugefügt und nunmehr die klare Flüssigkeit im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengt. Der Rückstand wurde mit Alkohol ausgezogen und die klare weingeistige Lösung im Vakuumexsiccator bei gewöhnlicher Temperatur bis zur beginnenden Kristallisation eingedunstet. Nach mehreren Tagen wurde der braune kristalline Rückstand auf Ton abgepreßt und in heißem Wasser

gelöst. Die braune Lösung wurde durch Kohle entfärbt und das Filtrat längere Zeit sich selbst überlassen. Allmählich kristallisierten fast farblose, stark lichtbrechende, auf dem Querschnitt dreiseitige Prismen, die nach einem Ende zu keilförmig zugespitzt waren. Schmp. 137—138°. Wenige Grade über dem Schmelzpunkt tritt Zersetzung ein.

0.1808 g Sbst.: 0.3962 g CO_2, 0.0972 g H_2O.

$C_7H_8O_3$ (140.1). Ber.: C 59.88, H 5.76.
Gef.: C 59.77, H 6.01.

Der Protocatechualkohol löst sich leicht in heißem Wasser, in Aceton, Eisessig, Alkohol, weniger leicht in Äther, Essigäther und kaltem Wasser. Er ist unlöslich in Chloroform, Toluol und Petroläther. In der wässerigen Lösung erzeugt Eisenchlorid eine tiefgrüne Färbung, die auf Zusatz von Sodalösung in Blauviolett und schließlich Rotviolett übergeht. Bleiacetat gibt einen weißen, flockigen Niederschlag, der in Essigsäure leicht löslich ist. Auf Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure trübt sich die wässerige Lösung innerhalb einiger Minuten. Äther fällt hieraus harzig-ölige Massen.

Ammoniakalische Silberlösung wird bereits in der Kälte reduziert, Fehlingsche Lösung nicht.

In konzentrierte Schwefelsäure gebracht, färben sich die Kristalle des Protocatechualkohols blutrot und lösen sich langsam mit gleicher Farbe.

Reduktion des Protocatechualdehyds.

2.8 g Protocatechualdehyd ($^2/_{100}$ Mol.) wurden in 15 g Eisessig suspendiert und mit 1 g Palladium-Bariumsulfat-Katalysator bei gewöhnlicher Temperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Innerhalb von 2 Minuten wurden 100 ccm Wasserstoff aufgenommen. Die Geschwindigkeit der Hydrierung nahm im weiteren Verlauf ganz allmählich ab, und zwar so, daß für die letzten 100 ccm Wasserstoff rund 5 Minuten benötigt wurden. Im ganzen wurden in 35 Minuten 900 ccm Wasserstoff (umgerechnet auf 0° und 760 mm), also 2 Molekeln, absorbiert. Das Reaktionsprodukt wurde nach Entfernen des Katalysators und des Eisessigs unter vermindertem Druck destilliert. Bei etwa 145° unter 20 mm Druck destillierte fast der gesamte Kolbeninhalt über und erstarrte in der Vorlage zu einer farblosen, kristallinen Masse.

Bei Atmosphärendruck siedete das Produkt zwischen 251 und 252°. Es lag also reines Homobrenzcatechin vor. Zur weiteren Charakterisierung wurde noch der Zimtsäureester dargestellt. Sein Schmelzpunkt lag etwas höher als in der Literatur angegeben (145°)[10]). Der Ester schmolz nach dem Umkristallisieren aus Eisessig oder aus Schwefelkohlenstoff zwischen 148 und 149°.

---

[10]) B. 25, 3533 (1892).

Praktisch-pharmazeutischer Teil.

5. Max Piorkowski:

Einige leicht informierende, dabei zuverlässige moderne Untersuchungsergebnisse aus der Praxis der Harnanalyse.

Eingegangen am 19. Mai 1926.

In der Praxis ist es häufig von Belang, vor allem ohne großen Zeitverlust pathologische Stoffe zu erkennen, auf die es vornehmlich ankommt. Man muß daher möglichst direkt und sicher diejenigen Untersuchungsmethoden wählen, welche die Diagnose rasch aufzuklären vermögen. Der Ausführungsgang einer chemischen Analyse ist oft umständlich, und schließlich bleibt für eine solche im Bedarfsfalle immer noch die Möglichkeit vorhanden, falls ein besonderer pathologischer Bestandteil eingehender oder quantitativ untersucht werden muß.

Eine zuverlässige Orientierung ist darum von Wichtigkeit, und ich will in nachstehenden einige Prüfungen, die sich in der Praxis bei der Harnuntersuchung bewährt haben, gern übermitteln, obzwar vielleicht einige von ihnen verschiedentlich bekannt sind.

Vorausgeschickt sei, daß ein Harn im allgemeinen 24 Stunden sich unverändert erhält, ohne daß eine bakterielle Zersetzung eintritt, namentlich, wenn er kühl gehalten wird. Gut zu konservieren ist er durch Zugabe eines kleinen Körnchens Thymol oder von Chloroform (10 ccm auf 1 Liter) oder Toluol (2 pro mille). Die Harne müssen gut durchgeschüttelt und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. (Chloroform reduziert Fehlingsche Lösung!)

Für die Untersuchung von Harn auf Eiweiß ist die Spieglersche Probe insofern empfehlenswert, als sie infolge ihrer überaus großen Empfindlichkeit auch die minimalsten Mengen von Eiweiß anzeigt. Allerdings ist der Vorbehalt zu machen, daß sie auch nach eiweißreichen Mahlzeiten positiv ausfällt. Sie muß also angestellt werden mit der Berücksichtigung der Tatsache, daß bei positivem Ausfall auch die anderen bekannten Kontrolluntersuchungen (Koch-, Heller- und Sulfosalicylprobe) vorgenommen werden müssen. Ist sie aber negativ, dann können alle weiteren Eiweißproben erspart werden. — Das Spieglersche Reagens besteht aus: Sublimat ($HgCl_2$) 8.0 g, Acid. tartaric. 4.0 g, Glycerin 20.0 g und aq. destill. 200.0 g. Ein bis zwei Kubikzentimeter dieses Reagens werden mit etwas Harn überschichtet. An der Berührungsstelle tritt bei Vorhandensein von Eiweiß ein weißer Ring auf.

Seit vielen Jahren wird in meinem Laboratorium für den quantitativen Nachweis nach Esbach in das betreffende Röhrchen eine minimale, nicht ins Gewicht fallende Menge Bimssteinpulver hinzugegeben. Hierdurch wird alles Eiweiß von den niederfallenden Bimssteinstückchen kräftig mitgerissen, was zur Folge hat, daß bereits nach einer halben bis einer Stunde die Resultate abgelesen werden können.

Für die Zuckeruntersuchung eignet sich ganz vorzüglich die Schmidt-Rubnersche Methode, weil sie einerseits eindeutige Resultate

gibt (Unterschied von Pentosen), andererseits mit einfachen Chemikalien auszuführen ist. Es werden 2 ccm Harn mit 5 Tropfen NH_3 ammoniakalisiert und Liqu. Plumb. subacet. im Überschuß zugegeben, etwa bis 50 oder 60° erwärmt (nicht erhitzt!). Als positiv zeigt sich eine lachsrote Färbung.

Für quantitative Zwecke wiederum ist die densimetrische Methode von Roberts sehr geeignet, die allerdings 24 Stunden in Anspruch nimmt, dafür aber fast ebenso exakte Resultate liefert wie die Polarisationsprobe. Es wird zunächst das spezifische Gewicht bestimmt, dann ein etwa erbsengroßes bis bohnengroßes Stückchen Preßhefe zu dem Harn (etwa 100 ccm) gegeben und 24 Stunden bei Zimmertemperatur der Vergärung überlassen. Hiernach wird filtriert, von neuem das spezifische Gewicht eingestellt und die Differenz gegen den Vortag mit 0.23 multipliziert. Resultat = Zucker%. Für die Acetonbestimmung hat sich am besten die Methode nach Rothera bewährt. Zu 3 ccm Urin werden 2.0 Chlorammonium in Substanz gegeben, 0.5 konzentrierte Nitroprussidnatriumlösung und mittels Pipette einige Tropfen NH_3 überschichtet. Positiv = rötlichvioletter Ring.

Um Spuren von Blut im Harn zu ermitteln, verwende ich die Capillarmethoden, wobei eine in Eisessig gelöste Spur Benzidin oder Aloin auf Filtrierpapier angetrocknet wird. Nach Hinzufügen von einigen Tropfen Harn und 2—3 Tropfen H_2O_2 bildet sich randförmig eine bläulichgrüne bzw. eine erdbeerartige Färbung.

Die Capillarmethode ist besonders empfehlenswert bei der quantitativen Ausführung für die Bestimmung der Chloride. Als Indicator dient bei der Titration mittels $AgNO_3$ eine 10%ige Lösung von Kaliumchromat, die des deutlicheren Umschlags wegen auf Fließpapier gegossen und leicht angetrocknet wird.

Für den Gallenfarbstoffnachweis ist die Rosinsche Probe brauchbar. Mit 1—2 ccm 10%iger alkoholischer Jodlösung wird der Harn überschichtet, wobei an der Berührungsstelle ein grasgrüner Ring auftritt.

---

6. G. Bümming

Die Prüfung des Safrans auf Ammoniumsalze nach Vorschrift des DAB. V.

(Mitteilung aus dem Kontroll-Laboratorium der J. D. Riedel A.-G., Berlin-Britz.)

Eingegangen am 28. Juni 1926.

Über Verfälschung von Safran mit Ammoniumsalzen findet sich in der nahrungsmittelchemischen Literatur wenig. Wenn eine solche Verfälschung lohnend sein soll, müssen beträchtliche Mengen von Ammoniumsalzen zugesetzt werden, die leicht zu erkennen sind. Besondere Untersuchungsverfahren für Ammoniumsalze in Safran finden sich in den Lehr- und Nachschlage-

büchern der Nahrungsmittelchemie nicht. Ein Fall der Praxis veranlaßte uns, uns mit der vom fünften Deutschen Arzneibuch angegebenen Prüfungsvorschrift für Ammoniumsalze näher zu beschäftigen.

Das Deutsche Arzneibuch sagt: „Mit Kalilauge erwärmt darf Safran kein Ammoniak entwickeln (Ammoniumsalze).“ Es ist hier nicht angegeben, auf welche Weise das sich entwickelnde Ammoniakgas nachgewiesen werden soll. Es ist freigestellt, Ammoniak durch den Geruch, durch Lackmuspapier oder durch einen Tropfen Salzsäure am Glasstabe festzustellen. Erhitzt man reinen Safran mit Kalilauge von 15%, wie es das Arzneibuch vorschreibt, so wird ein über die Öffnung des Reagensglases gehaltenes, feuchtes Lackmuspapier stets gebläut. Bringt man an die Öffnung einen Glasstab mit einem Tropfen Salzsäure, so bilden sich Nebel. Durch den Geruch läßt sich Ammoniak nicht feststellen. Schüttelt man dagegen Safran mit Wasser, und erhitzt das Filtrat mit Kalilauge, so wird Lackmuspapier nicht verändert und beim Annähern eines Glasstabes mit einem Tropfen Salzsäure tritt keine Nebelbildung auf. Es ist also anzunehmen, daß aus den Stickstoffverbindungen des Safrans beim Erwärmen mit Kalilauge geringe Mengen Ammoniak abgespalten werden, die sich noch in der angegebenen Weise nachweisen lassen, nicht mehr jedoch durch den Geruch. Es ist daher nur dann der Beweis erbracht, daß ein Safran Ammoniumsalze enthält und dem DAB. V nicht entspricht, wenn man beim Erwärmen mit Kalilauge einen kräftigen Geruch nach Ammoniak wahrnimmt.

---

7. G. Bümming

Über die Prüfung von Arzneimitteln nach den Vorschriften des Ergänzungsbuches 4 des D. Ap. V.

(Mitteilungen aus dem Kontroll-Laboratorium der J. D. Riedel A.-G., Berlin-Britz.)

Fortsetzung (siehe Heft 5 dieser Zeitschrift).

6) Fluorescein,
7) Guajacol. liquidum,
8) Kal. sulfoguajacolicum.

Eingegangen am 12. Juli 1926.

Fluorescein.

$C_{20}H_{12}O_5$. Mol.-Gew. 332,1.

D. Ap.-V. 4 sagt: „Orangefarbenes, kristallinisches Pulver.“ Die Handelsware ist gewöhnlich dunkelrot. Die Farbe des Fluoresceins richtet sich nach dem Lösungsmittel, aus dem das Präparat kristallisiert wurde. Es hieße daher besser „hellgelbes, orangefarbenes oder dunkelrotes Kristallpulver“.

Guajacolum liquidum.

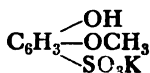


$C_6H_4<^{OH}_{OCH_3}$ Mol.-Gew. 124,06.

D. Ap.-V. 4 sagt: „Wird 1 Raumteil Guajacol mit 2 Raumteilen Natronlauge unter Erwärmen gelöst, so erstarrt die Masse beim Erkalten." Es kommt vor, daß im Laboratorium Natronlauge im kleinen Gefäße, dem oft kleine Mengen entnommen werden und das hierbei nicht selten einige Zeit geöffnet in der Nähe von Gasflammen steht, große Mengen Kohlensäure aufnimmt. Eine solche Lauge gibt mit Guajacol keine kristallinische Masse. Wenn man keine kristallinische Masse erhält, hat man sich zu überzeugen, daß die verwendete Lauge nicht zu viel Kohlensäure enthält, oder man wiederholt den Versuch mit einer frisch hergestellten, kohlensäurefreien Lauge.

Hierzu ist noch zu bemerken: 1 Raumteil Guajacol erstarrt mit 2 Raumteilen Natronlauge überhaupt nicht, sondern nur mit 2 Raumteilen Kalilauge. Mit Natronlauge tritt lediglich eine Lösung des Guajacols ein. Wir verwenden stets Kalilauge an Stelle der vom D. Ap. V. 4 angegebenen Natronlauge. Das amerikanische Arzneibuch schreibt richtig Kalilauge vor. Im Abschnitt 7 ist an Stelle von Natronlauge Kalilauge zu setzen.

Kalium sulfoguajacolicum.



$C_6H_3(OH)(OCH_3)(SO_3K)$

Mol.-Gew. 242,2, dafür berechnen sich 35,97% K_2SO_4.

Es sollen im Handel schlecht lösliche Präparate sein, die sich nicht in 7,5 Teilen Wasser, wie D. Ap.-V. 4 verlangt, vollständig lösen. Wir haben derartige Präparate noch nicht beobachtet. Ein Präparat löste sich nicht klar in 7,5 Teilen Wasser. Die Lösung zeigte eine schwach opalisierende Trübung.

Eine Gehaltsbestimmung schreibt D. Ap.-V. 4 nicht vor. Zur Gehaltsbestimmung haben wir 0,5 bis 1 g mit wenig Schwefelsäure abgeraucht und bis zur Gewichtskonstanz geglüht. Wir fanden stets die aus der Formel sich berechnende K_2SO_4 von 35,9%. Dieses Verfahren hält E. Rupp für langwierig und nicht verläßlich, weil kaliumsulfathaltige Fälschungsgemische beobachtet sind, und gibt im Archiv der Pharm. 1918, S. 192, eine jodometrische Gehaltsbestimmung an, die er auf die leichte Mercurierbarkeit der Guajacolsulfosäure aufbaut. Für 0,2 g Kal. sulfoguajacol. sollen nach E. Rupp mindestens 16,0 ccm verbraucht werden. E. Rupp berechnet 16,5 ccm, sagt aber: „Genau berechenbar ist der Guajacolsulfonatgehalt eines Mischpräparates jedoch nicht, weil bei fallender Mercuriacetatkonzentration Titrationsüberwerte infolge von Bildung dimercurierten Produktes auftreten." Diese Gehaltsbestimmung hat daher nur von vornherein beschränkten Wert. Wir machten bei Anwendung dieses Verfahrens in der Praxis keine günstigen Erfahrungen. Bei genauer Innehaltung der von E. Rupp angegebenen Versuchsbedingungen erhielten wir für einwandfreie Präparate bei Parallelversuchen verschiedene Ergebnisse und

verbrauchten z. B. einmal 16 ccm, ein zweites Mal 14,5 ccm n/10 J. Die Mercurierung verläuft also nicht immer gleichmäßig und zuverlässig, so daß Wiederholungen der Bestimmung erforderlich werden, die zeitraubender als eine Bestimmung des Kaliumsulfatgehaltes sind. Kaliumsulfathaltige Gemische werden nach dem D. Ap.-V. 4 auch ohne Gehaltsbestimmung erkannt, da es dort heißt: „Die wässerige Lösung (1 + 19) darf durch Bariumnitratlösung nicht verändert werden."

Willy Wobbe: Neue Arzneimittel.

Dormalgin.

Dormalgin ist die als Warenzeichen geschützte Bezeichnung, unter welcher die J. D. Riedel Aktiengesellschaft, Berlin-Britz, ein neues Schmerzberuhigungsmittel, das Butylbrompropenylmalonylureid-Dimethylamidophenyldimethylpyrazolon, in den Handel bringt.

Eigenschaften: Dormalgin ist ein schwach gelblich gefärbtes, feinkristallinisches Pulver, das bitter schmeckt und sich in Wasser sehr schwer, leicht dagegen in organischen Lösungsmitteln löst. Die Löslichkeit in Weingeist beträgt etwa 33 %.

Erkennungsproben: Wird 1.0 Dormalgin mit 20.0 Wasser eine halbe Stunde lang geschüttelt und dann filtriert, so färbt der ungelöste Rückstand am ausgeglühten Kupferdraht die Flamme des Bunsenbrenners grün und ist in Natriumcarbonatlösung löslich.

Das Filtrat bläut Lackmuspapier schwach und wird, mit Salzsäure ganz schwach angesäuert, durch Ferrichloridlösung blauviolett gefärbt.

Silbernitratlösung ruft im Filtrat zuerst eine kräftige Violettfärbung hervor, worauf sich nach einiger Zeit ein grauschwarzer Niederschlag abscheidet.

Wird 0.1 Dormalgin mit 2 ccm 40 %iger Kalilauge eine Stunde lang auf dem Wasserbade erwärmt, nach dem Erkalten die Flüssigkeit abfiltriert und mit verdünnter Schwefelsäure (sp. G. 1.109—1.114) angesäuert und, nachdem nötigenfalls filtriert worden ist, nach Zusatz von Chlorwasser mit Chloroform ausgeschüttelt, so färbt sich das Chloroform, besonders nach einigem Stehen, kräftig weingelb.

Werden 0,4 Dormalgin eine halbe Stunde lang mit 3 ccm verdünnter Salzsäure (1 : 10) geschüttelt, das Ungelöste abfiltriert und mit 5 ccm Wasser ausgewaschen und vorsichtig bei 100° getrocknet, so liegt der Schmelzpunkt nach leichtem Sintern bei 126° bei 130—132°.

Heilanzeigen: Dormalgin ist bei Schmerzzuständen aller Art angezeigt, so bei Gelenk- und Muskelrheumatismus, Magen- und Darmkrämpfen,

Nierensteinkoliken, dysmenorrhoischen und klimakterischen Beschwerden, Wundschmerzen, Neuralgien, Kopfschmerzen, Migräne, Ischias und dgl.

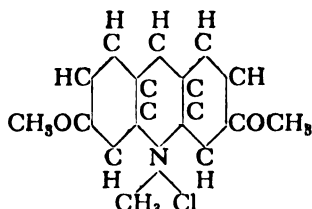
Dosierung und Darreichung: Die durchschnittliche Einzelgabe beträgt 0.2, sie ist in einer Tablette, der Hälfte eines Ampulleninhaltes (2.2 ccm), einem Stuhlzäpfchen und 50 Tropfen Lösung enthalten.

Die Dormalgin-Einspritzungen werden subcutan, intramusculär und in besonderen Fällen auch intravenös gemacht.

Aufbewahrung: Vorsichtig.

Sinflavin.

Unter diesem als Warenzeichen geschützten Namen bringt die J. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft (Leopold Cassella & Co., G. m. b. H., Frankfurt a. M.) ein neues Wund- und Desinfektionsmittel, nämlich 3,6-Dimethoxy-10-Methylacridiniumchlorid, in den Verkehr.



Eigenschaften: Sinflavin besteht aus einem hellgelben Kristallpulver, das nicht abfärbt und in Wasser, Weingeist und Äther sehr schwer löslich ist (in Wasser 1 : 300, in Alkohol 1 : 200).

Es ist geruchlos und von stark bitterem Geschmack.

Erkennungsproben: Wird Sinflavin mit Schwefelsäure behandelt, so löst es sich darin mit grün schillernder gelber Farbe. Diese Farbe geht bei starkem Erhitzen der Lösung in Blaugrün über.

Zum Unterschied von Rivanol und Trypaflavin wird die angesäuerte wässerige Lösung durch Natriumnitrit nicht verändert.

Heilanzeigen: Wie eingangs gesagt, handelt es sich bei dem neuen Mittel um ein Wund- und Desinfektionsmittel, es kommt demgemäß in der Chirurgie, der Dermatologie und der Zahnheilkunde in Betracht.

In reiner Form auf Wunden gestreut, vermag das völlig ungiftige und trotzdem sehr wirksame Mittel noch mehrere Stunden nach der Infektion Gasbrand und Starrkrampf zu verhindern.

Dosierung und Darreichung: Sinflavin wird in wässeriger Lösung 1 : 300, als hochprozentiges Streupulver und als 10- bis 20 %ige Salbe angewendet.

Willy Wobbe: Spezialitäten und Geheimmittel.

Acurogen

der Firma Organo-therapeutisches Laboratorium Dr. med. Jacubson, Charlottenburg 4, ist eine fleischextraktähnliche Nährpaste, die bei Lungentuberkulose Anwendung finden soll. Es soll aus „tierischen Organen mit lokaler Immunität gegen Tuberkulose unter Zusatz von Allylsulfid, Gelatine und Tannin" hergestellt und „reich an Lipoid- und Purinstoffen mit hochpotenzierten Vitaminen" sein.

Albugal,

Dr. Fiedlers Eiweiß-Nahrung, der Chemischen Fabrik Wittstock G. m. b. H. in Wittstock a. d. Dosse wird als „Qualitätsnahrung, welche die Zufuhr von Eiweiß, Kohlenhydraten und Salzen in einer ausreichend assimilierbaren Form ermöglicht", bezeichnet. Nach der von der darstellenden Firma mitgeteilten Analyse enthält das Mittel 53 % restlos verdauliches Milcheiweiß, 45% wasserlösliche Kohlenhydrate, davon 40% Maltodextrose, und 60 % ähnliche polymere Kohlenhydrate, 2 % Salze (Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium, Eisen, Mangan, Aluminium, Chlor, Jod, Fluor, Kieselsäure).

Arbaxal-Tabletten

von Apotheker Wilhelm Hübner, Magdeburg-Neustadt, sollen als Blasendesinfiziens Anwendung finden. Die Tabletten enthalten laut Angabe Arbutin, Salol und Hexamethylentetramin.

Biosalin

der Firma Luzernawerk, Fabrik chemisch-pharmazeutischer Präparate in Kronach (Oberfranken) besteht aus Tabletten, die bei gestörtem Mineralstoffwechsel, bei Tuberkulose als Unterstützungsmittel der Behandlung, auch bei Heuschnupfen Anwendung finden sollen.

Das Erzeugnis besteht nach Angabe der Firma aus nach besonderem Verfahren feinst gepulvertem Natriumsilicat und Calciumbiphosphat, die „in getrennten Granulaten" hergestellt werden sollen, sowie Zusätzen von Calciumlactat, Eisenglycerinophosphat, Kakao und Zucker. Die Tabletten wiegen 0,75 g.

Cadol

der Firma Syngala G. m. b. H., Fabrik für chemisch-synthetische und galenische Arzneimittel, in Wien XVI (Generalvertrieb für Deutschland und die Freie Stadt Danzig: „Chemothera", Vertrieb pharmazeutischer Spezialitäten, Berlin-Wilmersdorf), ist eine stark saponinhaltige Teerzubereitung, die den Teer (Ol. cadinum? Berichterstatter) in fast geruch- und farblosem Zustand enthalten soll. Außerdem soll nach Angabe der Firma noch eine „Reihe bekannter, teils des-

infizierender, teils die Haarpapillen hyperämisierender Stoffe" in dem Erzeugnis vorhanden sein.

Cadol soll als Mittel zur Förderung des Haarwuchses angewendet werden.

Calcophan-Dragees

der Firma R. Zander, Pharmazeutische Produkte, Dresden-N., sind für Erwachsene bestimmt und sollen zur „perlingualen Kalk-Phosphortherapie" besonders bei Rachitis und Skrofulose dienen. Als Bestandteile gibt die Firma eine „physiologisch abgestimmte Vereinigung" der drei Kalksalze Calcium glycerinophosphoric., Calc. lactic. und Calc. citric. an. Jede Tablette wiegt 0,5 g.

Caroval-Tabletten

von Apotheker Wilhelm Böhmer in Duisburg sind ein Beruhigungsmittel für neurasthenische und hysterische Krankheitserscheinungen. Sie sollen Bromsalze, Castoreum und Baldrianextrakt enthalten.

Emarex

der Firma Roland Aktiengesellschaft, Chemisch-pharmazeutische Fabrik, Essen, besteht aus Tabletten, über deren Zusammensetzung folgende Angaben gemacht werden: „Gelsem. sempervir., Pulsatilla, Ignatia amara, Cyclamen, Cimicifuga racemosa aa 0.1 %, Past. Guarana 5%, Sacch. Lactis q. s."

Emarex soll bei dysmenorrhoischen und klimakterischen Beschwerden Anwendung finden.

Eudolith

von Apotheker Wilhelm Böhmer in Duisburg ist eine schmerzstillende Einreibung gegen neuralgische Schmerzen, die nach Angabe Chloroform, Menthol, Essigäther und Weingeist enthält.

Eukolesin

der Chemischen Fabrik „Bavaria" in Würzburg ist eine Salbe, die nach Angaben von Prof. Dr. Köhler bei Lungentuberkulose, Bronchienerweiterung, chronischen Katarrhen der Luftwege auf der Brust eingerieben werden soll. Nach Angabe der darstellenden Firma besteht das Mittel aus Ol. Eucalypti, Terebinth., Kreosot. Fagi, Menthol und Borvaselinseife „in hautdurchdringender Zusammensetzung".

Farnotän

der chemischen Fabrik Helfenberg Aktiengesellschaft vorm. Eugen Dieterich in Helfenberg bei Dresden ist die neuerdings als Warenzeichen geschützte Bezeichnung für das allbekannte Helfenberger Bandwurmmittel.

Ferrotyl

der Privilegierten Berg-Apotheke, Fabrik pharmazeutischer Präparate, Königsberg i. Pr., ist ein Mittel gegen Blut-

armut, das Eisen und Arsen enthält. Es kommt auch mit Lecithin-Zusatz als Lecithin-Ferrotyl in den Verkehr.

Incalven

nennt neuerdings die Chemische Fabrik Helfenberg Aktien-Gesellschaft vorm. Eugen Dieterich in Helfenberg bei Dresden ihre Helfenberger Calciuminjektion.

Istogen-Kapseln

der Firma Chemisch-pharmazeutische Industrie „Ist". Hamburg I, sind ein Gonorrhöemittel. Sie enthalten 0.3 einer 20%igen Lösung von Kawa-Kawa-Harz in ostindischem Sandelholzöl.

Lopaverin

der Chemischen Fabrik „Bavaria" in Würzburg wird als „wirksamstes Mittel zur Behandlung asthmatischer, stenokardischer und spastischer Zustände" und als „Spezifikum bei Bronchialasthma und Luftmangel infolge krampfartiger Erkrankungen der Luftwege" angepriesen.

Die darstellende Firma nennt als Bestandteile des nach Angaben von Prof. Dr. Köhler hergestellten Mittels: „Papaverin hydrochlor., Atrop. meth. nitr., Grindelia, Lobelia inflat., Digit. purpur."

Ohne ärztliche Verordnung darf Lopaverin nicht verabfolgt werden.

Mebroment

der Firma Hugo Sternberg in Dresden 34 ist ein spasmolytisches Antirheumaticum das zur Behandlung der „mitgestörten endokrinen Funktion" dienen soll. Nach Angabe der Firma handelt es sich um eine weingeistige Einreibung aus Reizmitteln (Campher, Senföl, Salicylsäure) in Verbindung mit Tyren- und Hormon-Extrakten.

Melaxman-Spiritus

der Firma Carl Töpfer, Keraminwerk, Seebenisch bei Leipzig, soll ein pigmentbildendes Mittel sein, das zur Beseitigung heller bez. farbloser Hautstellen dienen soll, indem die betreffenden Hautstellen mit dem Erzeugnis durch Betupfen und Einreiben behandelt werden. Die behandelten Stellen sind unter gleichzeitigem Schutz der nicht erkrankten zu bestrahlen bez. zu belichten.

Als Bestandteile des wohlriechenden Mittels gibt die darstellende Firma Caryophyllen, Cineol, Dipenten, Eugenol, Limonen und Linalylacetat an.

Das Erzeugnis kommt auch in Form einer Hautcreme, Melaxman-Creme, in den Verkehr.

Muskelsalbe

des Bombastus-Werkes in Freital-Zauckerode bei Dresden ist eine Einreibung gegen Gicht, Ischias, Nervenschmerzen, Rheumatismus usw. Sie soll nach den Angaben der Firma aus Mandelöl, Walrat, Patschuliöl, Rosen- und Salbeiöl bestehen.

Neuralgol

der Firma „Dreb“, Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium Dr. E. Budwaldt & Siebje, Charlottenburg 5, ist eine flüssige Einreibung, die bei rheumatischen Schmerzen und als Massagemittel angewendet werden soll.

Als Bestandteile werden von der Firma angegeben: Campher, Chloralhydrat, Chloroform, Eucalyptol, Pumiliol, Menthol und Sinapinen „Dreb“.

Otti-Wurmtabletten

der Firma Chemische Fabrik Joh. Fritz Neuhaus, Aktiengesellschaft, in Ottweiler a. Saar sind für Erwachsene bestimmt. Nach den Angaben der Firma enthalten sie in einer Schokoladenmasse je 10 % Naphthalinsulfodimethylbenzol und Phenolphthalein und 20 % Arecanuß.

Percystin

der Firma Dr. Apt & Co., Berlin N 20, besteht, wie die Firma angibt, aus Species diureticae compositae mit einem Zusatz von 10% Hexamethylentetramin. Wie sich aus der Zusammensetzung ergibt, soll der Tee harntreibend und gleichzeitig auf die Harnwege desinfizierend wirken.

Pheraneurin-Tabletten

der Firma „Bero“ G. m. b. H. Fabrikation pharmazeutischer Erzeugnisse in Darmstadt soll bei Grippe und grippeartigen Erkrankungen, Kopf- und Zahnschmerzen, rheumatischen Beschwerden, Dysmenorrhöe, Muskelschmerzen, Nervenentzündung und dgl. Anwendung finden.

Nach den Angaben der Firma besteht die einzelne Tablette aus Acetanilid 0.05, Amidophenazon 0.15, Coffein 0.05, Phenacetin 0.05, Pyrazolon. phenyldimethylic. salicyl. 0.15, Aethylmorphin 0.003, Amyl. 0.1.

Nach dieser Zusammensetzung darf das Mittel ohne ärztliche Verordnung nicht abgegeben werden.

Refortan

ist die als Warenzeichen geschützte Bezeichnung für die Kalkkeks und Kalkschokolade der Chemischen Fabrik Helfenberg Aktiengesellschaft vorm. Eugen Dieterich in Helfenberg bei Dresden.

Rigalit

der Firma Simons Chemische Fabrik, Berlin C. 2, wird als „hygienisch-physiologisches Mittel zur Regelung der Darmfunktion“ angepriesen, „frei von schädlichen Bestandteilen, fördert die Gesundheit“, heißt es weiter auf der Flaschenumhüllung. Es handelt sich um aromatisiertes flüssiges Paraffin vom spezifischen Gewicht 0,878—0,880 (also leichter als das Präparat des Arzneibuches. Berichterstatter).

Sagitta-Struma-Tabletten

des Sagitta-Werkes G. m. b. H. in München SW. enthalten als wirksamen Bestandteil Jod, „daß bei geeigneter Dosierung“, wie die dar-

stellende Firma in den Ankündigungszetteln sagt, „die Wirkung eine sichere ist". Die Zubereitung soll, worauf der Name schon hindeutet, als Vorbeugungs- und Heilmittel gegen Kropf dienen.

Scharlach-Serum

der Behring-Werke, Marburg a. d. Lahn, ist ein Heilserum, das besonders frühzeitig, in den ersten vier Krankheitstagen, angewendet, von durchschlagendem Erfolg begleitet ist. Es ist aus den Dick- und Dochezstämmen hergestellt und wirkt antitoxisch und bactericid.

Silican

der Firma Aika-Laboratorium, Dr. Carl Lederer, Arnstadt i. Thür. ist ein Mittel gegen Rachitis und Skrofulose. Es handelt sich um ein „Kombinationspräparat in Pulverform" von Kalisalzen und Vitaminen.

Sulfojodetten

von Apotheker Heinrich Velter, Fabrik Chemisch-pharmazeutischer Präparate, Cassel und Uslar, sind Jodschwefel-Tabletten in den von Prof. Bier angegebenen Stärken.

Syngulin

der Firma Syngala G. m. b. H., Fabrik chemisch-synthetischer und galenischer Arzneimittel, Wien XVI, ist eine aus den unterirdischen Organen der Primel hergestellte Zubereitung, die nach einem besonderen Verfahren bereitet sein soll, dergestalt, daß sie bezüglich ihres Saponingehaltes (Primulasäure) genau eingestellt sein und daher stets gleichbleibende Wirkung besitzen soll. Es kommt als „Fluid" 1 = 1.0, als Tabletten 0.5 schwer, und Sirup in zwei Stärken, für Erwachsene und Kinder, in den Verkehr.

Die Syngulin-Erzeugnisse sind auswurfbefördernde Mittel, die an die Stelle von Ipecacuanha-, Senega- und Quillajazubereitungen treten sollen.

Tecon

der Firma Tecon-Werke, Freiburg i. Br. (München), ist der Sammelbegriff für fünf Zubereitungen, die gegen Rheumatismus, zur Haut- und Wundbehandlung, zur Behandlung hämorrhoidaler Erkrankungen und als prophylaktisches Mittel dienen sollen.

Die Bestandteile der fünf Zubereitungen werden nur sehr lückenhaft angegeben:

Tecon-Rheumatismusmassage enthält „eine äußerst wirksame Salicylsäure-Verbindung", in einer „hierzu besonders geeigneten, leicht resorbierbaren Salbengrundlage zur Lösung gebracht".

Tecon zur Haut- und Wundbehandlung ist eine 20%ige Lösung „einer besonders wirksamen organischen Schwefelverbindung mit einem Gehalt anästhesierender und stark granulationsanregender Stoffe" in einer „Grundlage aus feinsten und reizlosen Fetten". Außer dieser pastenförmigen

Zubereitung gibt es noch ein Tecon-Wundöl, das dieselben Bestandteile in flüssiger Form enthalten dürfte.

Tecon zur Behandlung hämorrhoidaler Erkrankungen soll wie das Wundmittel eine organische Schwefelverbindung enthalten.

Über die Bestandteile von Tecon zur Prophylaxis, das sowohl geschlechtliche Ansteckung als auch die Empfängnis verhindern soll, werden keinerlei Angaben gemacht.

Tonomalare

der Firma C. A. Boehringer & Söhne G. m. b. H., Mannheim-Waldhof, ist ein Mittel gegen Bleichsucht und Blutarmut. Es besteht aus einer Kombination von Arsenferratin und Chinin.

Uvajun

der Hochschul-Apotheke in Berlin NW. 6 ist ein Mittel gegen Blasenleiden. Es handelt sich um ein aromatisiertes Fluidextrakt aus Bärentraubenblättern und Wacholderbeeren.

Vaginosan

der Firma Dr. E. Uhlhorn & Co., G. m. b. H. Chemische Fabrik, Biebrich a. Rh., ist ein Mittel gegen nicht spezifischen Weißfluß. Die etwas trübe, braune Flüssigkeit soll nach Angabe der Firma einen Komplex mehrerer Glykoside, darunter Quillajasaponin, enthalten.

Viriferrin

der Firma Chemisch-pharmazeutische Fabrik Neopon, Berlin O 122, soll gegen Bleichsucht und Blutarmut angewandt werden. Es handelt sich um eine aromatische Flüssigkeit, die nach Angabe der darstellenden Firma Lecithineisen enthalten soll.

Willy Wobbe:

Arzneivorschriften (Magistralformeln) namhafter Mediziner.

Collodium contra Perniones Saalfeld.

(Saalfelds Frostcollodium.)

Tannobromin.
Spiritus aa 2.0
Tinct. Benzoës 1.0
Collodii 20.0
M.

Collodium contra Perniones Vanselow.

(Vanselows Frostcollodium.)

Ammon. sulfoichthyol. 1.0—2.0
Ol. Ricini 1.0
Balsam. peruvian.
Tinct. Jodi aa 2.0
Collod. 20.0
M.

Liquor Paraffini Kromayer.
(Kromayers Paraffin-lösung.)

Paraffin. liquid.
Xylol.
Aceton. aa 30.0
M.

Lotiones contra Ekzema infantum Jessner.
(Jessners Kinder-Ekzem-mittel.)

I.

Zinc. oxydat.
Talc. venet.
Glycerin.
Aq. Plumbi aa 25.0
M.

II.

mit Tannin:

Acid tannic. 5.0
Zinc. oxydat.
Glycerin. aa 10.0
Talc. venet. 20.0
Aq. destill. ad 100.0
M.

III.

mit Tumenol:

Tumenol-Ammon. 1.0—5.0
Zinc. oxyd.
Talc. venet. aa 20.0
Glycerin. 10.0
Aq. destill. ad. 100.0
M.

Pulvis contra Decubitum Bing.
(Bings Puder gegen Durch-liegen.)

Bismut. subgallic. 10.0
Stovain. 2.0
Benzoës pulver. 5.0
Amyl. Tritic. 20.0
M.

Solutio Stovaini anaesthe-tica Bier.
(Biersche Stovainlösung zur Lumbal-Anaesthesie.

Stovain 0.4
Adrenalin. boric. 0.0013
Natr. chlorat 0.011
Aq. destill. ad 10.0
S. et sterilis.

Spiritus crinales Jessner.
(Jessners weingeistige Kopfwaschwässer.)

I.

mit Resorcin:

Resorcin. albiss.
Acid. salicyl. aa 2.0—4.0
Acid. tannic. 6.0—10.0
Spirit. camphor. 20.0
Ol. Ricini 5.0—10.0
Spirit. odorat. ad. 200.0
M.

II.

mit Chloralhydrat:

Chloral. hydrat.
Acid. tannic. aa 6.0—10.0
Ol. Ricini 5.0—10.0
Spirit. ad 200.0
M.

III.

mit Weinsäure:

Acid. tartar. 10.0
Acid. salicyl. 1.0—2.0
Spiritus odorat. 20.0
Ol. Ricini 2.0—10.0
Spiritus ad 200.0
M.

IV.

mit Liq. Carbon. detergens:

Liq. Carbon. deterg. 4.0—10.0
Acid. salicyl. 1.0—2.0
Ol. Ricini 2.0—10.0
Spirit. odorat. 50. 0
Spiritus ad 200.0
M.

Spiritus Saponis kalini Jessner.
(Jessners Kaliseifenspiritus.)

Sapon. kalini 130.0
Spirit. odorat. 70.0
M.

Dient zum Kopfwaschen.

Unguenta contra Ekzema Jadassohn.
(Jadassohns Ausschlagsalben.)

I.

Tumenol-Ammon. 1.0—10.0
Zinc. oxydat.
Amyl. Tritic. aa 25.0
Naftalan ad 100.0
M.

II.

Tumenol-Ammon. 1.0—10.0
Zinc. oxydat.
Bismut. subnitr. aa 10.0
Ungt. lenient. 20.0—40.0
Naftalan ad 100.0
M.

Unguentum contra Erythema faciale Kromayer.
(Kromayers Salbe gegen Gesichtsröte.)

Sulfur. praec.
Past. Zinci
Vaselin. alb. aa 20.0
M.

Unguentum contra Seborrhoeam capitis Arning.
(Arnings Salbe gegen Schmerfluß der Kopfhaut.

Acid. tannic.
Chinin. sulfur.
Sulfur. praec. aa 1.0
Ol. Macidis 0.25
Vasel. flav. ad 50.0
M.

Unguentum diachylon compositum Aronheim.
(Aronheims zusammengesetzte Höllensteinsalbe.)

Argent. nitric. 0.3
Balsam. peruv. 5.0
Sol. Paranephrin (1‰) 2.0
Ungt. diachylon ad 50.0
M.

Unguentum reducens Unna.
(Unnas Salbe gegen seborrhoisches Ekzem.)

Chrysarobin.
Pyrogallol.
Resorcin.
Acid. salicyl. aa 2.5
Ammon. sulfoichthyol. 10.0
Vasel. flav. 80.0
M.

Unguentum Terebinthinae compositum Scharff.
(Scharffs Salbe gegen Rheumatismus.)

Acid. salicylic.
Ol. Terebinthin. aa 10.0
Sulfur. sublim. vel praec.
Terebinthin. aa 40.0
M.

Die Salicylsäure wird im Terpentinöl gelöst, und die Lösung der Mischung aus Schwefel und Terpentin zugesetzt.

Verzeichnis der aufgenommenen neuen Arzneimittel, Spezialitäten und Geheimmittel

Bücherschau.

Lebenslinien. Eine Selbstbiographie von Wilhelm Ostwald. Erster Teil. Riga—Dorpat—Riga 1853—1887. Verlag von Klasing & Co., G. m. b. H. Berlin 1926. Mit einem Bilde. 268 Seiten. Preis 7,— M. Berichterstatter: Urdang, Berlin.

Der Meister des Grenzgebietes zwischen Chemie und Physik, dessen Ausgestaltung zu einer besonderen Disziplin, der physikalischen Chemie, seiner Arbeit die wesentlichsten Antriebe zu verdanken hat, bewegt sich mit diesem Buche auf einem Grenzgebiete, auf einem Boden, auf dem sich Belletristik und wissenschaftliche Forschung aufs engste berühren. Man kann Ostwald bestätigen, daß beide, der Schriftsteller wie der Wissenschaftler, einander nichts nachgeben.

Ob er ein glänzend gesehenes Bild seiner baltischen Heimat zeichnet, ob er in scharfen Zügen mit der Schilderung seiner eigenen wissenschaftlichen Entwicklung zugleich eine Skizze des Werdegangs der physikalischen Chemie entwirft, immer ist die Tatze des Löwen fühlbar, spürt der Leser die lebendige Kraft eines starken und unbeschwerten Geistes, den Arbeitsdrang und Zielstrebigkeit alle Hindernisse und Gefahren um so rascher überwinden ließen, weil er sie in den meisten Fällen — überhaupt nicht sah.

Riga—Dorpat—Riga. Ungemein anziehend ist der Aufstieg des Handwerkersohns in die bürgerliche Gesellschaft, die studentische Korporation und schließlich den akademischen Lehrbereich geschildert. Eine Behaglichkeit der Stärke durchweht das Buch, die ihm einen ganz besonderen Reiz verleiht.

Die Ausführungen, in denen Ostwald seinen „Arbeitsstil", seine Methode, ein in Angriff genommenes Problem einzugrenzen und anzugreifen, sein Verhältnis zu den auf gleichem Gebiete arbeitenden Gelehrten, sein Zusammentreffen mit Arrhenius und schließlich seine Berufung nach Leipzig beschreibt, dürften nicht nur wegen ihres sachlichen Inhalts, sondern auch wegen ihrer Freimütigkeit mit besonderem Interesse gelesen werden. Sie sind ebenso originell wie die von Ostwald bekundeten Ansichten über das Maturum als Vorbildung für die Hochschule, über den Wert der Vorlesungen und über das Korporationswesen.

Ostwald widmet seine Selbstbiographie der deutschen Jugend. Aus diesem Buche kann sie lernen, daß Mut zu sich selbst und unablässige Arbeit die unumgänglichen Vorbedingungen jedes Erfolges sind. Um freilich zu der

Höhe zu gelangen, die der Verfasser der Selbstbiographie erklommen hat, gehört darüber hinaus noch jener göttliche Funke, der auch durch äußerste Kraftanspannung nicht erzwungen werden kann und den wir, wo er uns erkennbar wird, als eines der köstlichsten Wunder begrüßen und verehren: Das Genie.

Lehrbuch der Pharmakologie für Ärzte und Studierende, von E. Poulssons, Professor der Pharmakologie an der Universität Oslo. Deutsche Original-Ausgabe besorgt von Dr. med. Friedrich Leskien, Leipzig. Mit einer Einführung von Walther Straub, Professor der Pharmakologie an der Universität München. Siebente Auflage. Mit 36 Figuren. 1925. Leipzig, Verlag von S. Hirzel; Oslo, Verlag von H. Aschehoug & Co. 584 Seiten. Preis: Geheftet 20 M., gebunden 22,50 M. — Berichterstatter: H. Dieterle, Berlin-Schöneberg.

In diesem Lehrbuch hat der Verfasser den umfangreichen Stoff der Pharmakologie eingehender behandelt, als dies in einer großen Anzahl ähnlicher Werke geschehen ist; vor allen Dingen gilt dies in therapeutischer Hinsicht. Aus diesem Grunde hat der Verfasser auf sehr geschickte Weise verschiedene allgemeine Übersichten eingeschaltet; bei einer Anzahl von Arzneimitteln sind auch die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung auf den Organismus eingehend erläutert und beschrieben. Der Anwendungsbereich und die Leistungsfähigkeit der Arzneimittel werden aus den Resultaten experimentell-pharmakologischer Forschung abgeleitet und kritisch beleuchtet und begrenzt. Da der Inhalt des Buches auf breiter, leicht verständlicher Basis aufgebaut ist, kann dasselbe den Studierenden warm empfohlen werden; aber auch Fortgeschrittene werden in demselben vieles Wissenswerte in übersichtlicher Form aufgezeichnet finden, so daß auch diesen die Lektüre dieses Werkes empfohlen werden kann.

Praktikum der qualitativen Analyse für Chemiker, Pharmazeuten und Mediziner, von Dr. phil. Rudolf Ochs. Verlag von Julius Springer, Berlin 1926. Geb. 4.80 RM. 126 Seiten. — Berichterstatter: Thimann, Dahlem.

Wie aus dem Vorwort des Verfassers hervorgeht, ist das vorliegende Buch als ein Auszug aus größeren Werken der analytischen Chemie zu betrachten und in Verbindung damit zu gebrauchen. Es soll in erster Linie dem im Laboratorium arbeitenden Studenten als praktischer Leitfaden für die qualitative Analyse in die Hand gegeben werden, der besonders auf Kunstfehler und Klippen im Laufe der Arbeit hinweist. Trotz des geringen Umfanges weist das Buch eine große Anzahl von Einzelreaktionen auf. Recht geschickt bringt der Verfasser die Beschreibung der Trennungsgänge der einzelnen Gruppenniederschläge der Kationen und ebenso ausführlich und leicht verständlich den Nachweis von chemisch verwandten Anionen nebeneinander. Hierin liegt für den Anfänger ein besonderer Vorzug des Buches, da ja erfahrungsgemäß die sonst in den Lehrbüchern üblichen Tabellen oft eingehender mündlicher Erläuterungen bedürfen.

Nicht ganz einverstanden bin ich mit der Abb. 2, da sie keinen Kristall zeigt, der die für das Natriumpyroantimoniat so typische Form hat.

Die neuere Entwicklung der Quantentheorie, von Dr. A. Landé, Professor an der Universität Tübingen. 2. Auflage. Verlag Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig. 167 Seiten. Geb. 13.20 M. — Berichterstatter: Thimann, Berlin-Dahlem.

Das Buch ist nicht als Lehrbuch, sondern als eine zusammenfassende Darstellung aller Forschungen und Theorien, die in dem letzten halben Jahrzehnt zu der schnellen Entwicklung der Quantentheorie geführt haben, anzusehen. In dieser Eigenschaft setzt es die Grundelemente dieser Theorie und erhebliche mathematische und physikalische Kenntnisse voraus.

In erster Linie wird die Frage nach der Natur der Strahlung behandelt, in welchen Fällen lassen sich die Strahlungsvorgänge rein quantentheoretisch und in welchen nur unter Zuhilfenahme der alten Wellenlehre erklären. Im weiteren ist ein erheblicher Teil des Buches der Deutung des Stark- und Zeemann-Effektes, der Multiplettstruktur der Spektrallinien und der Theorie des Bohrschen Atommodells eingeräumt. Für bekannte Erscheinungen der Dispersion, der Interferenz, der Molekülbildung, der Katalyse, der katalytischen Wirkung adsorbierender Oberflächen auf Gasreaktionen und andere werden quantentheoretische Erklärungsversuche gebracht. Das Werk mag hauptsächlich für Physiker bestimmt sein, wird aber auch in den verwandten Berufskreisen mit Interesse gelesen werden.

Hilfsbuch zur Ausführung der qualitativen Analyse, von Prof. Dr. K. W. Rosenmund, Kiel. 86 Seiten, 32 Abbildungen. Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin. Geb. 4,20 M. — Berichterstatter: Thimann, Dahlem.

Der Verfasser bringt in dem vorliegenden Buche im wesentlichen eine Erweiterung der Abhandlung über „Qualitative chemische Analyse", die er zu Thoms' Handbuch der praktischen und wissenschaftlichen Pharmazie Band II geschrieben hat. Es wird der Hauptwert auf eingehende Erläuterung des eigentlichen Analysenganges gelegt. Im Gegensatz zu vielen anderen analytischen Lehrbüchern, die den Einzelreaktionen unverhältnismäßig großen Platz einräumen und die Trennung der Gruppenniederschläge der Kationen nur in kurzen Tabellen behandeln, bringt Rosenmund zu jeder Tabelle Ausführungen, die auf Grund seiner Erfahrung aus der 15jährigen Unterrichtstätigkeit im analytischen Laboratorium des Pharmazeutischen Institutes der Universität Berlin dem Studenten sachgemäße und erprobte Arbeitsvorschriften geben sollen.

Ebenso ist zu begrüßen, daß bei den Säurereaktionen eine größere Zahl brauchbarer Methoden der Trennung chemisch verwandter Anionen angeführt wird.

Da das Buch in erster Linie ein praktischer Leitfaden für die Trennung von Kationen und Anionen sein soll und das Studium größerer analytischer Werke voraussetzt, so ist auf die Einzelreaktionen der Elemente und auf theoretische Erörterungen wenig Wert gelegt.

Jahrbuch der organischen Chemie, von Professor Dr. Julius Schmidt, Stuttgart, XI. Jahrgang. Die Forschungsergebnisse und Fortschritte im Jahre 1924. Stuttgart 1925. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m. b. H. 287 Seiten. Preis brosch. 22 GM., Ganzleinen geb. 25 GM. Berichterstatter H. Dieterle, Berlin-Schöneberg.

In dem vorliegenden XI. Jahrgang des Jahrbuches der organischen Chemie von Julius Schmidt ist das umfangreiche Material des Jahres 1924 zu einem einheitlichem Ganzen verarbeitet. Die Anordnung und die Einteilung des Stoffes ist die gleiche geblieben wie die früherer Jahrgänge. Auch die Grundsätze, welche bei der Abfassung des letzten Bandes leitend gewesen sind, wurden unverändert beibehalten. Die Objektivität der Berichterstattung, die Klarheit und Kürze der Ausführungen, sowie das frühzeitige Erscheinen verdienen besonders hervorgehoben zu werden. Aus dem reichen Inhalt des für weite Kreise wertvollen Buches möchte ich folgende, eingehender behandelte Kapitel besonders erwähnen: Synthese des natürlichen *l*-Amygdalins, Konstitution der Stärke, freie Radikale (Rhodan, Phenanthroxyle), Kautschuk, Gerbstoffe, Katalytische Oxydation und Reduktion, Synthesen in der Pyrrolgruppe, Pflanzenalkaloide (Colchicin), Enzyme, Synthese von Pflanzenfarbstoffen; in dem Kapitel „Hormone" hat eine Darstellungsweise des Insulins einen bevorzugten Platz gefunden. Der Verfasser, der ja durch sein Lehrbuch der organischen Chemie, seine Alkaloidschriften, und sonstige Monographien allgemein bekannt ist, erwirbt sich durch sein Jahrbuch den

Dank aller, die dem Entwicklungsgang dieser Wissenschaft folgen wollen. Das Jahrbuch wird nicht nur dem Forscher und Lehrer, sondern auch dem fortgeschrittenen Studierenden und Praktiker der verschiedenen chemischen Zweigwissenschaften, dem Pharmazeuten, Mediziner, Pharmakologen von großem Nutzen sein.

Grundzüge der Chemie mit besonderer Berücksichtigung der anorganischen Chemie und Technologie, von Walther A. Roth, o. Professor an der Technischen Hochschule zu Braunschweig. Druck und Verlag von Friedr. Vieweg & Sohn, Akt.-Ges. Braunschweig 1925. 265 Seiten. Berichterstatter: H. Dieterle, Berlin-Schöneberg.

Das vorliegende Werkchen soll, wie der Verfasser in seinem Vorwort betont, den jungen Ingenieur mit den wichtigsten Tatsachen der anorganischen und organischen Chemie vertraut machen. Die für den Ingenieur besonders wichtigen Kapitel Eisen, Kohle, Wasser, Erdöl, Baustoffe sind im Verhältnis zu den anderen Abschnitten recht ausführlich behandelt worden, was unter Berücksichtigung der Bestimmung des Werkes wohl zu verstehen ist. Durch recht gut ausgeführte Reproduktionen von Schliffen und durch eine große Anzahl von Diagrammen und Kurven führt der Verfasser den Leser auf recht verständliche Weise in die thermische Analyse, und mikroskopische Prüfung ein. Als kurzer Anhang findet sich ein Kapitel über Kolloidchemie und organische Chemie. Der in dem Werkchen behandelte Stoff ist recht übersichtlich behandelt, so daß das Buch wohl für den angehenden Ingenieur ein recht wertvolles Hilfsmittel für das Studium der Chemie bedeuten dürfte.

Die Organisation der chemisch-technischen Klein- und Nebenbetriebe und die Herstellung der wichtigsten Handverkaufsartikel des täglichen Bedarfs. Anregungen, Unterlagen und Fabrikationsanweisungen von Hch. Norrenberg. 1. Auflage. Berlin 1926, Verlagsgesellschaft R. Müller m. b. H. 464 Seiten.

Als Interessentenkreis für sein in vieler Beziehung gänzlich neuartiges Buch denkt der Verfasser besonders an Apotheker, Drogisten und Farbwarenhändler, sowie an diejenigen chemisch-technischen Kleinbetriebe, die gegebene Rohstoffe auf gebrauchsfertige kosmetische, pharmazeutische, hauswirtschaftliche, landwirtschaftliche und dergleichen Bedarfsartikel verarbeiten. Für diese Leser des Buches wird es in der Tat von außergewöhnlichem Nutzen sein, denn es finden sich darin auf der ausgedehnten Betriebs- und kaufmännischen Praxis des Verfassers beruhende Angaben, die mit anzuerkennender Sorgfalt und Klarheit, bis auf einige kleine Unstimmigkeiten, niedergelegt sind, und zwar über folgende Dinge: Gesetzliche Bestimmungen über den Fabrikationsbetrieb, über das Ankündigen, die Firma, den Rechtsschutz der Erzeugnisse und Musterschutz, ferner werden abgehandelt technische Arbeitsverfahren und Zubereitungsformen, die Einrichtung des Fabrikationsraumes, die Obliegenheiten des Betriebsleiters, das Laboratorium, Erfinden, Probieren, Ersatzmittel, Erfahrungssätze aus der Praxis, Lösungsmittel, Haltbarmachen, das Fabrikationsbuch, die Verwendung giftiger und feuergefährlicher Stoffe, unverträgliche Mischungen, Geheimmitteluntersuchung und viele andere Dinge, deren Aufzählung an dieser Stelle zu weit führen würde.

Wir haben hier ein Manuale Pharmaceuticum vor uns, dessen Anschaffung jeder Apotheke, auch der kleinsten, ja besonders dieser, warm empfohlen werden kann.

Nahrung und Ernährung des Menschen. Kurzes Lehrbuch von Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. J. König. Gleichzeitig 12. Auflage der „Nährwerttafel". Berlin 1926, Verlag von Julius Springer. 213 Seiten. Preis 10,50 M.

Der Name des Verfassers erhebt sich monumental aus der Fülle der über Nahrungs- und Genußmittel erschienenen Bücher. Sein großes, diesem Gegenstande geweihtes Werk ist bekanntlich das umfangreichste und tiefgründigste aller Länder. Wenn der verdiente Verfasser dieses Werkes es für richtig befunden hat, nun ein neues Buch über „Nahrung und Ernährung des Menschen“ zu bearbeiten, so leiteten ihn vor allem die neuen Forschungen über die Vitamine sowie auch die sonstigen in den letzten Jahren auf nahrungsmittelanalytischem Gebiete gemachten Fortschritte. Weiter soll das Buch auch einen Ersatz für die seit längerer Zeit vergriffene bekannte Nährwerttafel des Verfassers bilden. und endlich soll es als ein Vorbereitungsbuch für die Prüfungen der Nahrungsmittelanalytiker und sonstiger Angehöriger von Berufen, die mit der Beurteilung von Lebensmitteln zu tun haben, dienen. Der Verfasser gibt zunächst Vorbegriffe und behandelt dann die chemischen Bestandteile der Nahrungsmittel, darunter auch eingehend, nach dem neuesten Stande der Wissenschaft, die Vitamine. Dann folgen die erforderlichen Angaben über Lebensmittel aus dem Tierreiche und Pflanzenreiche, unter diesen auch die Genuß- und Anregungsmittel, endlich über Zubereitung der Nahrungsmittel und eine Ernährungslehre.

Der Verfasser glaubt, mit diesem schönen Werke seine wissenschaftliche Lebensarbeit beschließen zu können, der Berichterstatter über dieses Buch hofft dagegen, das es dem hochverdienten Gelehrten beschieden sein möge, noch so manche Arbeit zum Nutzen der Mitwelt herauszubringen.

Das Studium der Medizin, Pharmazie, Tierheilkunde und Zahnheilkunde in Deutschland, bearbeitet von Dr. med. Herzger, Dr. Max Sido, der Veterinärmedizinischen Fachgruppe der Deutschen Studentenschaft und Dr. Kaldewey, Berlin. Charlottenburg 1926, Verlag Hochschule und Ausland G. m. b. H. 18 Seiten. Preis 0,50 M.

Die obengenannte Schrift bildet einen Teil des Handbuchs für das Hochschulstudium in Deutschland.

Die neuentdeckten lebenswichtigen Nährstoffe (Vitamine) und die Folgen einseitiger Ernährung, Fehlnährschäden. Die alimentären und physikalischen Faktoren, Nahrung und Licht, in ihrem Einfluß auf das endokrine System und damit auf das Wachstumstreben, die äußere Gestaltung, die körperliche und physische Persönlichkeit. Nach dem Stande der neuesten Forschungen. Von Willy Weitzel. Dritte, neubearbeitete und stark vermehrte Auflage. München 1926, Verlag der Ärztlichen Rundschau Otto Gmelin. 182 Seiten.

Den Lesern des „Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft“ ist das in obigem Buche gekennzeichnete Gebiet kein unbekanntes; die Bedeutung der Vitamine im Haushalt des menschlichen Körpers dürfte in weitesten Kreisen der Bevölkerung unserer Heimat gewürdigt werden. Wer eine eingehende Kenntnis dieser lebenswichtigen Dinge zu erwerben wünscht, findet in dem Weitzelschen Buche eine übersichtliche, auf eingehendem Studium der Frage beruhende Auskunft. Es finden sich darin ziemlich ausführliche Angaben über die bekannten, auf Vitaminmangel beruhenden Krankheiten, ferner über die Bedeutung der Vitamine und Hormone für die äußere Gestaltung, die körperliche und psychische Persönlichkeit, über Kriegsnährschäden, Fleisch- oder Pflanzenkost, Verteilung der drei akzessorischen Nährstoffe in den gebräuchlichsten Nahrungsmitteln usw. usw. Wer sich noch näher unterrichten will, findet in einem sehr reichen Literaturverzeichnis die gewünschten Angaben.

Das Buch kann als ein Belehrungsmittel für die betreffenden Fragen bestens empfohlen werden.

Laskaris. Eine Dichtung. Von Arthur Pfungst. Fünfte Auflage. Frankfurt a. Main 1926, Neuer Frankfurter Verlag G. m. b. H. 257 Seiten. Preis 7,50 M. Berichterstatter: Urdang, Berlin.

Zwei Gründe sind es, die eine Besprechung des Pfungstischen Buches an dieser Stelle, wenn auch nicht notwendig machen, so doch rechtfertigen: der Umstand, daß ihr vor kurzem verstorbener Verfasser ein in der wissenschaftlichen Chemie nicht unbekannter Industrieller war, und die Tatsache, daß ihr Held Alchimist ist.

Die Dichtung behandelt in einer Unzahl von wohlklingenden Versen die uralte Frage nach dem Wert und der Bedeutung des Lebens, ohne daß ihr Held auch nur eine individuelle, geschweige denn eine allgemein gültige Lösung findet. Die Handlung hat Schiller in dem schönen Distichon vom Hexameter und Pentameter vorausgeahnt. Auch hier schifft der Jüngling mit tausend Masten in den Ozean, kehrt der Greis still auf gerettetem Kahn heim. Als Variante ist zu bemerken, daß er im Gegensatz zu dem Schillerschen Greise den Hafen nicht als Lebender erreicht. Das Schiff, das ihn heimwärts trägt, kentert, und nur seine Leiche wird an den heimischen Strand gespült.

Die Schilderung des Goldmachens sowohl wie die der Apotheke, in der Laskaris sich eine kurze Zeit betätigt, ist durchaus uncharakteristisch. Freunde kunstvoller Reime, in denen Liebeslust und -leid und eine sanfte Gedanklichkeit einen lyrisch beschwingten Ausdruck finden, werden das Buch neben die Epen Hamerlings, Grisebachs, Julius Wolffs und Richard Nordhausens in ihre Bücherei stellen.

Gesammelte Abhandlungen von F. Kehrmann, Professor an der Universität Lausanne. Band III. 1. Untersuchungen über Oxoniumverbindungen. 2. Untersuchungen über Thionium- und Sulfoniumverbindungen. 3. Untersuchungen über Acridin- und Carbazinfarbstoffe. Leipzig 1925, Verlag von Georg Thieme. Referent: Rosenmund, Kiel.

In der ersten Abteilung sind zwei Gruppen von Arbeiten vereinigt, die Untersuchungen über Azoxoniumsalze und Azoxinfarbstoffe und die Untersuchungen über Carboxoniumverbindungen. Die Abteilung enthält unter anderem die berühmten Untersuchungen des Verfassers, welche zur Entdeckung des tertiär gebundenen basischen Sauerstoffs führten, der mit drei Valenzen am Kohlenstoff gebunden ist und mit der vierten ein Säureradikal bindet. Er konnte starke, stickstofffreie Oxoniumbasen darstellen, die in Wasser löslich sind und alkalisch reagierende Carbonate bilden.

Die zweite Abteilung enthält Untersuchungen über Azthioniumsalze und Thiazinfarbstoffe, deren Konstitution von dem Verfasser völlig aufgeklärt wurde, und wichtige Beiträge zur Chemie des 4wertigen Schwefels. Hier wird unter anderem der Nachweis geführt, daß der 4wertige Schwefel auch dann seinen basischen Charakter beibehält, wenn in den Sulfoniumverbindungen die aliphatischen Reste teilweise durch aromatische ersetzt werden.

In der dritten Abteilung befinden sich Untersuchungen über Acridine und Acridiniumverbindungen, darunter auch diejenigen Arbeiten, in denen er sich mit Hantzsch über die chromoisomeren Acridinsalze auseinandersetzt und deren Nichtexistenz nachzuweisen sucht.

Das gesamte Werk bietet mit seinen mehr als sechzig Originalabhandlungen dem speziellen Fachmann die Möglichkeit, sich in bequemer Weise über ein Gebiet zu orientieren, das zahlreiche namhafte Gelehrte auf das intensivste beschäftigt hat.

F. M. B. Die Formulae Magistrales Berolinenses und verwandte Galenica in ihrer Bedeutung für die ärztliche Praxis. Von Dr. Engelen und Dr. Focke. 2. vermehrte und verbesserte Auflage von Dr. med. A. Rosellen. München 1926, Verlag der Ärztlichen Rundschau Otto Gmelin. 83 Seiten. Preis 4.50 M.

Die Verfasser haben die Formeln in therapeutisch zusammengehörige Gruppen (und Untergruppen) vereinigt und diese nach praktischen Gesichtspunkten geordnet, und zwar wie folgt: a) Medicamenta interna: Analeptica, Antipyretica, Diaphoretica, Cardiaca, Pectoralia, Stomachica, Emetica, Haemostyptica, Enterica, Nervina, Urotropica, Constitutionalia, b) Medicamenta externa: Derivantia, Resorbentia, Antiseptica et Vulneraria, Dermatotherapeutica, Antigonorrhoica externa und Vasolimenta. Ferner enthält das Buch eine Übersicht der Mengen, die der Apotheker beim Fehlen einer Einzelvorschrift abzugeben pflegt, einen Index medicaminum und einen Index morborum. Von besonderer Wichtigkeit ist es, daß die Verfasser bei den einzelnen Gruppen sowohl als auch bei den einzelnen Vorschriften ziemlich eingehende Kommentare nach medizinischer wie chemisch-pharmazeutischer Richtung bringen. Hierdurch erhebt sich das Buch von einer Vorschriftensammlung zu einem Lehrbuch, das in den Apotheken recht willkommene Dienste leisten wird.

Synthetisch-organische Chemie der Neuzeit, von Prof. Dr. Julius Schmidt, Stuttgart. 2. Auflage. Braunschweig 1926, Verlag Friedr. Vieweg u. Sohn, Akt.-Ges. 328 Seiten. Preis geb. 20,— M. Berichterstatter: Thimann, Berlin-Dahlem.

Das vorliegende Werk bringt auf seinen rund 300 Seiten in knapper und kurzer, aber ebenso anschaulicher und übersichtlicher Darstellungsart die zahlreichen Arbeiten auf dem Gebiete der organischen Chemie in den letzten drei Jahrzehnten. Ohne sich auf über die Bestimmung des Buches hinausgehende theoretische Erörterungen einzulassen, reiht der Verfasser in achtzehn Kapiteln geordnet Reaktion an Reaktion, deren Verlauf durch eine große Anzahl von Formelbildern dem Leser vor Augen geführt wird.

Die Arbeiten Emil Fischers über Glucoside, Polypeptide, Depside und Gerbstoffe, Curtius' über starre und halbstarre Acide, über die Verknüpfung der Aminosäuren mit Hilfe der Säureacide zu größeren Atomkomplexen von bekannter Konstitution, Staudingers Synthesen der Ketene und die Reaktionen derselben, Willstätters Erforschung der Oxoniumsalze und damit der Anthocyane, um nur die Namen einiger Forscher aus der großen Zahl der angeführten zu nennen, werden entsprechend dem Umfang des Buches behandelt. Neben diesen Aufbaureaktionen finden die Neubergschen Forschungen über den Verlauf des Gärungsprozesses und die Umdrehung von Abbau in Aufbau bei der Brenztraubensäuregärung durch Zugabe von Acetaldehyd ihre Würdigung. Die Synthese von Pyrrolabkömmlingen, die Zusammenhänge des Hämoglobins und des Chlorophylls mit den Pyrrolderivaten und die interessanten Beziehungen zwischen Blatt-, Blut- und Gallenfarbstoff werden dargetan.

Umfangreich ist außer dem der künstlichen Farbstoffe das Kapitel über die Synthesen auf dem Gebiete der Alkaloide und der künstlichen Arzneimittel, mit der Erwähnung der Arbeiten Willstätters und J. von Brauns, die Klärung in die komplizierten Verhältnisse der Stereoisomerie der Tropinderivate gebracht haben, und neben den älteren Harnstoffderivaten, dem Veronal und anderen findet man hier das „Bayer 205", das „Germanin", um nur diese wenigen von den zahlreichen chemischen Verbindungen, die wir vor unseren Augen entstehen sehen, zu nennen.

Zusammenfassend muß gesagt werden, daß das vorliegende Werk trotz seines geringen Umfanges eine außerordentliche Menge chemisch-organischer Arbeiten, es ist nicht zu viel behauptet, daß es alle wichtigen Synthesen der letzten Jahre auf diesem Gebiete bringt. Wo in dem Text einzelne Reaktionen kurz oder nur andeutungsweise behandelt worden sind, da werden die zahlreich angeführten Angaben der Originalliteratur den Weg für das eingehendere Studium angeben. Dem experimentell arbeitenden Chemiker wird es als kleines Nachschlagewerk in seiner übersichtlichen Form große Dienste leisten können.

Einführung in das Deutsche Arzneibuch, 6. Ausgabe, 1926.

I

133. Th. Paul in Gemeinschaft mit R. Dietzel und C. Wagner:

Beiträge zur Neubearbeitung des Deutschen Arzneibuches, 6. Ausgabe[1]).

Inhalt: 1. Richtlinien für die Neubearbeitung. — 2. Bestimmung des Siedepunktes. — 3. Nachprüfung der Thermometer. — 4. Meßgefäße. — 5. Einführung der Feinbürette. — 6. Bereitung und Einstellung der volumetrischen Lösungen. — 7. Indikatoren. — 8. Natriumhypophosphitlösung zum Nachweis von Arsen. — 9. Natriumsulfidlösung zum Nachweis der Schwermetalle. — 10. Der Ersatz von Chlorwasser als Reagens durch Chloraminlösung, Bromwasser bzw. Wasserstoffsuperoxydlösung. — 11. Prüfung auf die Verunreinigung mit Eisenverbindungen. — 12. Prüfung auf die Verunreinigung mit Calcium- und Magnesiumsalzen. — 13. Prüfung auf die Verunreinigung mit Kaliumsalzen. — 14. Änderung und Neuaufnahme von gewichtsanalytischen Verfahren. — 15. Änderung und Neuaufnahme von maßanalytischen Verfahren. — 16. Ammoniumcarbonat. — 17. Sterilisation. — 18. Prüfung der Arzneigläser und Ampullengläser.

1. Richtlinien für die Neubearbeitung.

a) Reinheitsgrad.

Veranlaßt durch die Fortschritte der analytischen Chemie und die Vervollkommnung der technischen Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln haben die Arzneibücher der Kulturstaaten in den letzten Jahrzehnten immer größere Anforderungen an deren Reinheit gestellt. So berechtigt auch auf den ersten Blick ein solches Verfahren erscheinen mag, so unsachlich ist es bei näherer Prüfung. Das Bestreben, nur möglichst reine Präparate zum medizinischen Gebrauch zuzulassen, führt zu einer wesentlichen Verteuerung der Arzneimittel, da die Beseitigung und Fernhaltung von „Spuren" der

---

[1]) Meine Vorarbeiten für die Neubearbeitung des Deutschen Arzneibuches (6. Ausgabe) erstreckten sich einmal auf eine Reihe allgemeiner bis zum Jahre 1911 zurückgehender Untersuchungen, wie z. B. über die Silberion-Konzentration in medizinischen Silberpräparaten, die Bestimmung des Siedepunktes von Arzneimitteln ohne Thermometerkorrektur, die Aufbewahrung von Arzneimitteln in Trockenampullen, die künstlichen Süßstoffe Saccharin und Dulcin und die Normung der Arzneimittel. Weitere Vorarbeiten, die in den Jahren 1924 bis 1926 durchgeführt wurden, bilden den Gegenstand der vorliegenden Abhandlung. Hierbei wurde ich von meinen Assistenten Privatdozent Dr. Richard Dietzel und Dr. Carl Wagner auf das beste unterstützt, wofür ich ihnen auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank ausspreche. Ebenso danke ich Herrn Dr. Konrad Hebbel für seine verständnisvolle Mitarbeit.

Theodor Paul.

Fremdstoffe kostspielige Maßnahmen bei der Auswahl und Reinigung des Ausgangsmaterials sowie bei der Herstellung, Aufbewahrung und Verpackung nötig machen. Für die Anforderungen an den Reinheitsgrad der Arzneimittel, d. h. die Festsetzung der oberen Grenze der einzelnen darin enthaltenen Fremdstoffe (Verunreinigungen) muß der arzneiliche Verwendungszweck allein maßgebend sein.

Wenn in der neuen Ausgabe des Deutschen Arzneibuches die Forderungen an den Reinheitsgrad bei einer Reihe von Arzneimitteln sachgemäß herabgesetzt worden sind, so bedeutet dies, worauf an dieser Stelle besonders hingewiesen sei, keinen Rückschritt, sondern einen entschiedenen Fortschritt in wissenschaftlicher und wirtschaftlicher Hinsicht, denn „es ist unwissenschaftlich und unwirtschaftlich, ein Präparat von größerem Reinheitsgrad zu benutzen, als es für den betreffenden Zweck erforderlich ist“[2]).

Nach F. Mylius[3]) erhält man eine zweckmäßige Übersicht der Reinheitsgrade, wenn man das Verhältnis des Gewichtes der Fremdstoffe zur Hauptmasse des Präparates in Zehnerpotenzen ausdrückt, wodurch sich bestimmte Reinigungsstufen abgrenzen lassen.

Tabelle 1

Reinigungsstufen chemischer Präparate nach F. Mylius.

Reinigungsstufen	Anteil der Fremdstoffe in Prozenten	Verhältnis der maximalen Verunreinigungen zur Hauptmasse
1. Stufe	1 bis 10	$1:10^1$
2. Stufe	0.1 bis 1	$1:10^2$
3. Stufe	0.01 bis 0.1	$1:10^3$
4. Stufe	0.001 bis 0.01	$1:10^4$
5. Stufe	0.0001 bis 0.001	$1:10^5$
6. Stufe	0.00001 bis 0.0001	$1:10^6$

Für die Arzneimittel ist darüber hinaus die Angabe des Verhältnisses der einzelnen maximalen Verunreinigungen zur Hauptmasse erforderlich. Eine Verunreinigung mit Chlorid, Sulfat, Eisen usw. ist ganz anders zu bewerten als eine solche mit Arsen oder Blei.

Leider ließ sich die Angabe des Reinheitsgrades der einzelnen Arzneimittel wegen der damit verbundenen Schwierigkeiten in der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches noch nicht in diesem Sinne durchführen, wie dies ursprünglich beabsichtigt war.

[2]) Th. Paul, Genormte Arzneimittel. Ein Beitrag zur Neubearbeitung des Deutschen Arzneibuches. Zeitschr. f. angew. Chem. **36**, 345 (1923). Derselbe, Die Normung der medizinischen Eisenpräparate. Pharm. Ztg. 1924. Nr. 30, 31, 33.

[3]) F. Mylius, Reinheitsgrade von Metallen des Handels. Zeitschr. f. anorg. Chem. **74**, 407 (1912). Derselbe, Normierte Metalle, Zeitschr. f. Elektrochemie **23**, 152 (1917).

Die Ausfüllung dieser Lücke ist deshalb von besonderer Bedeutung, weil die den Anforderungen des Arzneibuches entsprechenden Präparate auch vielfach im chemischen Laboratorium und in der Technik Verwendung finden, wo andere Rücksichten als der arzneiliche Verwendungszweck für die maximalen Verunreinigungen maßgebend sind. Die Angabe des Verhältnisses der Menge der einzelnen Fremdstoffe zur Gesamtmenge des Präparates würde hierbei außerordentlich nützlich sein. Es sei darauf hingewiesen, daß derartige Grenzzahlen für die Verunreinigungen mit Blei und Arsen bereits in den Arzneibüchern von England (Ausgabe von 1914) und den Vereinigten Staaten von Amerika (10. Ausgabe 1926) enthalten sind.

Vorerst wurde eine Präzisierung der qualitativen Prüfungen durch Einführung von Vergleichsreaktionen angestrebt, die von H. Thoms ausgearbeitet wurden.

Unter Opaleszenz versteht man eine Trübung, die auftritt, wenn 10 ccm einer Mischung von 1 ccm $n/_{100}$ Salzsäure und 99 ccm Wasser mit 1 ccm $n/_{10}$ Silbernitratlösung versetzt werden.

Opalisierende Trübung entspricht einer Trübung, die dadurch entsteht, daß 10 ccm einer Mischung von 2 ccm $n/_{100}$ Salzsäure und 98 ccm Wasser mit 1 ccm $n/_{10}$ Silbernitratlösung versetzt werden.

Unter Trübung versteht man den Grad einer Trübung, die entsteht, wenn 10 ccm einer Mischung von 4 ccm $n/_{100}$ Salzsäure und 96 ccm Wasser mit 1 ccm $n/_{10}$ Silbernitratlösung versetzt werden.

b) Normung.

„Unter der Normung eines Arzneimittels versteht man die Festsetzung der für seinen Verwendungszweck erforderlichen Beschaffenheit (Normen): Chemische Zusammensetzung, Zustandsform, Zerteilungsgrad, Gehalt an wirksamen Bestandteilen, Reinheitsgrad, Veränderungen beim Aufbewahren und sonstige Eigenschaften. Die Normung muß alles das umfassen, was für die Erzielung der maximalen therapeutischen Wirkung und für die Ausnützung eines Arzneimittels wesentlich ist" (Th. Paul).

Bei der Aufstellung der Prüfungsvorschriften für die einzelnen Arzneimittel in der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches wurde die Normung soweit wie möglich berücksichtigt. Bei einer Anzahl von Arzneimitteln wurden daher die Anforderungen an den Reinheitsgrad mehr als bisher dem medizinischen Verwendungszweck angepaßt. Im Gegensatz zu den meist übertriebenen und wissenschaftlich nicht zu rechtfertigenden Anforderungen an den Reinheitsgrad vieler Präparate sind in den Arzneibüchern vielfach die physikalisch-chemischen Eigenschaften derselben zu wenig berücksichtigt worden. Auch bei Abwesenheit von Verunreinigungen zeigen die Stoffe Unterschiede hinsichtlich ihres Zustandes, ihrer Formart, ihrer Oberflächenentwicklung usw. und können infolgedessen von verschiedener therapeutischer Wirksamkeit sein. In die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches wurden daher z. B. neu aufgenommen: die Prüfung der Adsorptionsfähigkeit der medizinischen Kohle, die Messung der relativen Sedimentierungsgeschwindigkeit von Bariumsulfat und die

Prüfung der Raumeinnahme (spezifisches Volumen) von gefälltem Calciumcarbonat für den äußeren Gebrauch.

Um die Bedeutung derartiger Prüfungen näher zu erläutern, sei auf die Wichtigkeit des Zerteilungsgrades, d. h. der Oberflächenentwicklung der Arzneistoffe hingewiesen. Je feiner die Präparate zerteilt sind, desto größer ist ihre Oberfläche und desto rascher geht z. B. der Lösungsvorgang und damit wahrscheinlich auch die Resorption im Organismus vor sich. In welchem Maße die Oberfläche eines Körpers mit zunehmender Zerteilung wächst, geht sehr anschaulich aus folgender Tabelle hervor.

Tabelle 2.

Oberflächenwachstum eines Stoffes bei zunehmender Zerteilung.

Das Gesamtvolumen beträgt 1 ccm.

Kantenlänge der einzelnen Würfel	Anzahl der Würfel	Gesamte Oberfläche
1 cm	1	6 qcm
1 mm	10^3	60 qcm
100 μ	10^6	600 qcm
10 μ	10^9	6000 qcm
1 μ	10^{12}	6 qm
100 μμ	10^{15}	60 qm
10 μμ	10^{18}	600 qm
1 μμ	10^{21}	6000 qm

(1 μ = 0.001 mm; 1 μμ = 0.001 μ = 0.000 001 mm)

Schon seit langem ist die verschiedene Wirkungsweise des Kalomels je nach der Herstellungsart bekannt. Das Deutsche Arzneibuch führt schon in der ersten Ausgabe folgende beide Arten von Kalomel auf:

Hydrargyrum chloratum (Quecksilberchlorür): Aus sublimiertem Quecksilberchlorür hergestelltes, feinstgeschlemmtes, bei etwa 100facher Vergrößerung deutlich kristallinisches, weißes bis gelblichweißes, bei starkem Reiben tiefer gelblich werdendes Pulver.

Hydrargyrum chloratum vapore paratum (durch Dampf bereitetes Quecksilberchlorür): Durch schnelles Abkühlen des Quecksilberchlorürdampfes hergestelltes, weißes, bei starkem Reiben gelblich werdendes Pulver, das bei etwa 100facher Vergrößerung nur vereinzelte Kriställchen zeigt.

Das letztere Präparat ist infolge der größeren spezifischen Oberfläche das medizinisch wirksamere. Nach Th. Paul[4]) beträgt die

[4]) Th. Paul, Genormte Arzneimittel. Ein Beitrag zur Neubearbeitung des Deutschen Arzneibuches. Zeitschr. f. angew. Chem. **36**, 345 (1923). Derselbe, Die Normung der medizinischen Eisenpräparate. Pharm. Ztg. 1924. Nr. 30, 31, 33.

Oberfläche von 1 g des gewöhnlichen Kalomels etwa 1300 qcm = 0.13 qm, diejenige des Dampfkalomels etwa 2600 qcm = 0.26 qm, also gerade das Doppelte. Es ist bemerkenswert, daß die pharmakologische Wirkung der beiden Präparate in annähernd demselben Verhältnis steht.

Von besonderer Wichtigkeit ist die weitgehende stoffliche Zerteilung, wie sie in den *kolloiden Lösungen* vorliegt. So beträgt z. B. der Durchmesser der Teilchen in frisch bereiteten Lösungen von *Argentum colloidale* durchschnittlich etwa $20\mu\mu$ = 0.00002 mm und die Oberfläche des in 1 g enthaltenen Silbers etwa 20 qm. Die guten therapeutischen Erfahrungen, die man mit den kolloiden Arzneimitteln gemacht hat, haben dazu geführt, daß sich diese Anwendungsform immer mehr einbürgert. Es sei in dieser Beziehung an die kolloiden Silberpräparate erinnert, deren Zahl bereits in die Hunderte geht. Ihre Wirkungsweise ist noch wenig geklärt, so daß sich die Prüfungsvorschriften für Albumosesilber und kolloides Silber auch in der neuen Ausgabe des Deutschen Arzneibuches auf wenige allgemeine Reaktionen und die Bestimmung des Gehaltes an Silber beschränken mußten.

Von großer Bedeutung ist bei kolloiden Arzneimitteln eine Prüfung auf ihre Haltbarkeit. Viele kolloiddisperse Systeme sind instabil. Insbesonder wird durch Zusatz von Eelektrolyten der Übergang in gröber disperse Systeme häufig sehr beschleunigt (Flockung oder Koagulation). Die Teilchen treten zu größeren Aggregaten zusammen, die Farbe der Lösung verändert sich, die Lösung wird trüb, und schließlich bildet sich ein mit bloßem Auge sichtbarer Niederschlag. Dies gilt vor allem für die Sole der Metalle und ihrer anorganischen Verbindungen. Durch Zusatz von sogenannten Schutzkolloiden (zum Beispiel Eiweiß, Gelatine, Dextrine) wird ihre Beständigkeit wesentlich erhöht. Die Herstellung der meisten Präparate für therapeutische Zwecke erfolgt daher unter Verwendung von Schutzkolloiden. Setzte man diese nicht zu, so würden die kolloiden Lösungen beim Vermischen mit den Körperflüssigkeiten geflockt werden, dadurch an Wirksamkeit verlieren, und die koagulierten Teilchen könnten sogar bei intravenöser Anwendung zu tödlich verlaufenden Thrombosen bzw. Embolien Anlaß geben. Solche Fälle sind bei Verwendung von ungeeignet hergestellten oder verdorbenen Präparaten in letzter Zeit leider mehrfach beobachtet worden. Einen ersten Ansatz in dieser Richtung bildete zum Beispiel die Prüfung von *Argentum colloidale* in der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches: „Fügt man zu einer wässerigen kolloidalen Silberlösung Natriumchloridlösung hinzu, so entsteht kein Niederschlag; setzt man dagegen Natriumchlorid bis zur Sättigung hinzu, so entsteht ein Niederschlag, der beim Verdünnen mit Wasser wieder in Lösumg geht." Da die weittragende Bedeutung dieser Prüfung eine präzisere Fassung als dringend wünschenswert erscheinen ließ, wurde in die neue Ausgabe des Deutschen Arzneibuches folgende Prüfungsvorschrift aufgenommen: „Werden 5 ccm der wässerigen Lösung (1 + 999) mit 5 ccm Natriumchloridlösung (1 + 19) vermischt, so muß die Mischung nach 1 Minute langem Schütteln in der Durchsicht rotbraun und klar, darf aber nicht schwärzlich undurchsichtig sein."

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß sich die Pharmazie und Medizin neuerdings kolloidchemische Erfahrungen in steigendem Maße zunutze machen und immer mehr kolloide Arzneimittel zur Anwendung kommen, war beabsichtigt, einen allgemeinen Artikel: „Solutiones colloidales“ in das neue Arzneibuch aufzunehmen. In diesem sollte besonders die Frage behandelt werden: In welcher Weise können die dispersoidchemischen Eigenschaften eines kolloiden Arzneimittels mit einfachen Hilfsmitteln geprüft werden? Hierbei ergaben sich jedoch folgende Schwierigkeiten: Die im Deutschen Arzneibuch aufgeführten kolloiden Arzneimittel weisen in ihrem kolloidchemischen Charakter recht geringe Aehnlichkeit auf — sie gehören zum Beispiel teils zu den lyophilen, teils zu den lyophoben Kolloiden —, so daß nur wenig einheitliche dispersoidchemische Gesichtspunkte für ihre Beurteilung in Betracht kommen. Ferner mangelt es noch an kolloidchemischen Untersuchungsmethoden, die mit den einfachen Hilfsmitteln des Apothekerlaboratoriums ausführbar sind und dabei eine objektive Beurteilung ermöglichen. In einem derartigen allgemeinen Artikel hätte daher weniger von Ergebnissen als vielmehr von Möglichkeiten und Forderungen berichtet werden können, die erst noch zu verwirklichen sind. Aus diesen Gründen mußte die Aufnahme dieses an sich höchst wünschenswerten allgemeinen Artikels unterbleiben.

c) Sonstige allgemeine Richtlinien.

Im übrigen sind für die Ausarbeitung der einzelnen Artikel der neuen Ausgabe des Deutschen Arzneibuches folgende Richtlinien maßgebend gewesen: In die Überschriften sind außer den amtlichen lateinischen und deutschen Namen aufgenommen worden: Synonyma in beschränkter Anzahl, internationale Bezeichnungen mit dem Vermerk P.J. (Praescriptio internationalis), wortgeschützte Bezeichnungen mit dem Vermerk E.W. (eingetragenes Wortzeichen), Strukturformeln und rationelle Formeln, Molekulargewichte (nicht abgerundet). Die Angabe des Gehaltes steht in einem besonderen Absatz zu Anfang des Textes.

Der Ausdruck „Spezifisches Gewicht“ ist durch den Ausdruck „Dichte“ ersetzt worden. Die Angaben über die Dichte gelten, sofern nichts anderes angeben worden ist, für die Temperatur von + 20° C; die Dichte bedeutet das Gewicht von einem Kubikzentimeter in Gramm, gewogen im luftleeren Raum, oder das Gewicht eines beliebigen Volumens im Verhältnis zum Gewicht des gleichen Volumens Wasser von + 4° C, beide Angaben reduziert auf den luftleeren Raum.

Dichte, Schmelzpunkt, Siedepunkt, Jodzahl, Säurezahl. Verseifungszahl und Esterzahl sind in der bisherigen Reihenfolge bei der Beschreibung der Eigenschaften aufgeführt worden, sofern nicht im Einzelfalle diese Konstanten als eine Prüfung auf Reinheit anzusehen sind.

Hinsichtlich des Materialverbrauchs ist bei den Prüfungsreaktionen auf Identität und Reinheit sowie bei den Gehaltsbestimmungen die größte Sparsamkeit angestrebt worden. Aus diesem Grunde wurde

die Zahl der Identitätsreaktionen nach Möglichkeit eingeschränkt; zu den Prüfungsreaktionen und Gehaltsbestimmungen wird, wenn möglich, eine Stammlösung benutzt.

Soweit im Einzelfalle keine anderen Vorschriften angegeben sind, sollen die einzelnen Prüfungsreaktionen mit 5 ccm (in der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches 10 ccm) der zu prüfenden Flüssigkeit oder Lösung in Probierrohren von ungefähr 15 mm Weite (in der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches 20 mm Weite) ausgeführt werden. Die Beobachtung des Probierrohrinhaltes hat von oben her durch die ganze Flüssigkeitsschicht hindurch zu erfolgen.

Als Normaltemperatur ist neuerdings vom Normenausschuß der deutschen Industrie sowie vom Ausschuß für Einheiten und Formelzeichen die Temperatur von + 20° C festgelegt worden. Die physikalisch-chemischen Konstanten, wie zum Beispiel Löslichkeit, Dichte, spezifische Drehung usw., sind daher auf diese Temperatur bezogen.

Unbestimmte Temperaturangaben, wie „kalt", „warm", „heiß" usw., sind nach Möglichkeit vermieden und dafür bestimmte Temperaturangaben gemacht worden. Unter dem Ausdruck „kalt" werden Temperaturen von etwa 15 bis 20°, unter dem Ausdruck „warm" solche von etwa 50 bis 60° und unter dem Ausdruck „heiß" solche von über 80° verstanden.

Im übrigen haben die Gesichtspunkte, die in der Vorrede und in den Allgemeinen Bestimmungen der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches aufgeführt sind, ihre Gültigkeit behalten.

2. Bestimmung des Siedepunktes.

a) Prüfung auf Identität.

Bei der Bestimmung des Siedepunktes wird im Deutschen Arzneibuch zwischen der Prüfung auf Identität und der Prüfung auf Reinheit unterschieden. Die Prüfung auf Identität erfolgt nach der Methode von Siwoloboff. Bei einiger Übung erhält man zweifellos brauchbare Ergebnisse, wenn auch die Siedetemperatur höchstens bis auf 1° genau bestimmt werden kann. Bei den Siedepunktsbestimmungen unterhalb 100° steigt, auch wenn die Flamme nach Erreichung des Siedepunktes sofort entfernt wird, die Temperatur im inneren Rohre noch erheblich an. Dieser Umstand ist deshalb von Bedeutung, weil der Beginn des Siedens nicht mit voller Schärfe festgestellt werden kann, da zunächst die Dampfblasen in langsamem Tempo aufsteigen und bis zum eigentlichen Sieden, d. h. der Bildung einer Dampfblasenkette, eine gewisse Zeit vergeht. Der hierdurch bedingte Fehler kann nach Th. Paul und K. Schantz[5]) 1 bis 2° und darüber betragen. Über 100° besteht auch noch ein größerer Unterschied zwischen den Temperaturen der Schwefelsäure und der Luft über der Schwefelsäure im inneren Rohr. Dadurch wird eine Korrektur der abgelesenen Siede-

---

[5]) Th. Paul und K. Schantz, Ein Apparat zur Bestimmung des Siedepunktes ohne Thermometerkorrektur. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 47, 2285 (1914). — Dieselben, Der Siedepunkt als Merkmal der Reinheit und ein neuer Apparat zu seiner Bestimmung ohne Thermometerkorrektur. Archiv d. Pharm. 257, 87 (1919).

temperaturen notwendig, weil die Temperatur des herausragenden Quecksilberfadens nicht mit derjenigen der Thermometerkugel übereinstimmt. Aus diesen Gründen muß bei den Siedepunktsbestimmungen nach der Methode von Siwoloboff im Apothekenlaboratorium mit einem Fehler von 2 bis 3° gerechnet werden. Die Methode hat den Vorzug geringen Substanzaufwandes und bietet aus diesem Grunde Vorteile. Unter Berücksichtigung der Fehlergrenzen liefert sie befriedigende Ergebnisse und ist deshalb unverändert in die neue Ausgabe des Deutschen Arzneibuches übernommen worden.

b) Prüfung auf Reinheit.

Nach den Untersuchungen von Th. Paul und K. Schantz (loc. cit.) haften der in der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches angegebenen Methode der Bestimmung des Siedepunktes zur Prüfung auf Reinheit folgende erhebliche Mängel an:

Das Erhitzen des Siedekolbens wird in einem Luftbade vorgenommen; hierzu dient ein eiserner, mit Tonröhren oder Asbeststäben ausgekleideter, unten geschlossener Blechtrichter (Babotrichter). Um die Flüssigkeit auf den Siedepunkt zu bringen, muß der Babotrichter wegen der schlechten Wärmeleitfähigkeit der Luft verhältnismäßig hoch erhitzt werden. Bei Beginn der Destillation, wenn der Siedekolben etwa bis zur Hälfte gefüllt ist, macht sich die Überhitzung des Babotrichters weniger geltend, da die von diesem ausgehende Wärmestrahlung von der Flüssigkeit zum großen Teil absorbiert und der Dampf nur unwesentlich über die Siedetemperatur erhitzt wird. Je mehr Flüssigkeit abdestilliert, desto geringer wird ihr schützender Einfluß und desto stärker die Wirkung der Wärmestrahlen auf den Dampf und das Thermometer, das infolgedessen eine zu hohe Temperatur anzeigt. Ein entgegengesetzter Fehler entsteht dadurch, daß die Korrektur für den herrausragenden Quecksilberfaden nicht angebracht wird.

Die Siedepunktsbestimmung im Fraktionierkolben auf dem Babotrichter genügt wohl bei Flüssigkeiten mit großem Siedepunktsintervall, wie zum Beispiel bei rohem Kresol und Terpentinöl, nicht aber bei Flüssigkeiten, wie Äther, Essigäther und Chloroform, bei deren Prüfung große Genauigkeit erforderlich ist.

Die Bedingungen, denen ein allgemein brauchbarer Apparat zur Siedepunktsbestimmung entsprechen muß, können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. Der Siedepunkt eines Stoffes muß auf $^1/_{10}$° genau bestimmt werden können.

2. Zur Ausführung der Bestimmung soll nur eine geringe Flüssigkeitsmenge erforderlich sein.

3. Die am Thermometer abgelesenen Temperaturen müssen dem wahren Siedepunkt bei dem betreffenden Barometerstand entsprechen, so daß eine Korrektur wegen des herausragenden Quecksilberfadens nicht nötig ist.

Durch die Vereinigung des Prinzips des von E. Beckmann zu Molekulargewichts-Bestimmungen empfohlenen Siedeapparates mit

demjenigen des Siedeaufsatzes von G. W. A. Kahlbaum gelang es, in Anlehnung an den Apparat von Th. Paul und K. Schantz einen einfachen Siedeapparat zu konstruieren, der den obigen Bedingungen entspricht. Dieser Apparat und seine Handhabung sind im Abschnitt 29 b der Allgemeinen Bestimmungen der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches ausführlich beschrieben. Durch das Erhitzen auf dem Drahtnetz und die Form der Siedegefäße wird eine Überhitzung des Dampfes und eine Beeinflussung des Thermometers durch strahlende Wärme vermieden. Die Verwendung von Tariergranaten als Füllmaterial ermöglicht ein gleichmäßiges Sieden, und das vollständige Eintauchen des Thermometers in den Dampfraum gestattet die direkte Ablesung der wahren Siedetemperatur. Zur Darlegung der Brauchbarkeit des neuen Apparates wurden die in Tabelle 3 verzeichneten Versuche ausgeführt, wobei jedesmal 15 ccm der betreffenden Flüssigkeit angewandt wurden.

Tabelle 3.
Siedepunktsbestimmungen mit dem Siedeapparat des D. A. B. 6.

Nr.	Stoffe, deren Reinheitsgrade den Anforderungen des D. A. B. 6 entsprechen	Barometerstand bei Ausführung d. Versuches	Beobachtete Siedepunkte	Siedepunkte nach dem D. A. B 6 (Anlage VII) unter Be ücksichtigung d. Barometerstandes	Siedepunkte nach dem D. A. B. 5
1	2	3	4	5	6
1	Äther	720 mm	32.9°	32.9°	35°
2	Phenol	723 mm	176.8—176.9°	176.4—180.4°	178 - 182°
3	Trichloressigsäure	719 mm	192.6—192.8°	192.9°	etwa 195°
4	Essigäther . . .	719 mm	73.5°	72.1— 75.1°	74 — 77°
5	Äthylbromid . .	723 mm	36.9°	36.5— 38.5°	38— 40°
6	Äthylchlorid . .	723 mm	10.8°	10.7— 11.2°	12— 12.5°
7	Absoluter Alkohol	721 mm	77.0°	76.6— 77.6°	78— 79°
8	Amylenhydrat .	721 mm	100.2°	97,4—101.4°	99—103°
9	Amylnitrit . . .	722 mm	94.4°	93.5— 95.5°	95— 97°
10	Benzaldehyd . .	718 mm	176.3°	174.7—176.7°	177—179°
11	Chloroform . . .	721 mm	60.1°	58.3— 60.3°	60— 62°
12	Paraldehyd . . .	715 mm	122.4—123.2°	121.1—123.1°	123—125°

c) Abhängigkeit des Siedepunktes vom Barometerstand.

Da der Siedepunkt einer Flüssigkeit diejenige Temperatur ist, bei der ihr Dampfdruck mit dem äußeren Druck übereinstimmt, hängt der Siedepunkt von dem jeweiligen Barometerstand ab. In der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches wurde der Einfluß des Barometerstandes auf den Siedepunkt nicht berücksichtigt. Dies ist jedoch unbedingt erforderlich. Zum Beispiel siedet Äther bei 712 mm Druck (mittlerer Barometerstand von München) um 2.0° niedriger als bei 760 mm Druck. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei anderen Flüssigkeiten. In die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches wurde deshalb eine Übersicht über die Veränderungen

des Siedepunktes der in Frage kommenden wichtigsten Arzneimittel bei Änderungen des Luftdruckes zwischen 800 und 650 mm aufgenommen (Anlage VII), aus der zu ersehen ist, welchen Siedepunkt das betreffende Arzneimittel bei dem herrschenden Barometerstand haben muß.

Die Abhängigkeit des Siedepunktes vom Barometerstand ist nach den Gesetzen der Thermodynamik für jede Flüssigkeit gegeben, wenn man ihre Verdampfungswärme, ihre Dichte und diejenige ihres Dampfes bei den in Betracht kommenden Temperaturen kennt. Handelt es sich um nur geringe Druckveränderungen, so kann man zur Umrechnung die Formel von Crafts[6]) anwenden, in der die Änderungen des Siedepunktes den Änderungen des Luftdruckes proportional gesetzt sind:

$$t_0 - t = c\,(273 + t_0)\,(760 - b)$$

Hierbei ist t_0 der Siedepunkt bei 760 mm Druck, t der Siedepunkt beim Barometerstand b, c eine Konstante, die für eine große Reihe von Stoffen empirisch ermittelt worden ist[7]). Mit Hilfe dieser Formel wurden die Korrekturen für den Siedepunkt innerhalb der vorkommenden Luftdruckschwankungen bis auf $^1/_{10}{}^0$ genau berechnet.

Wie groß die Luftdruckschwankungen sein können, geht aus der folgenden Zusammenstellung hervor.

Tabelle 4.

Höchste und niedrigste Barometerstände, die von 1894 bis 1918 in deutschen Orten beobachtet wurden.

(Nach Mitteilung der Bayerischen Landeswetterwarte.)

Ort	Meereshöhe	Höchster Luftdruck	Niedrigster Luftdruck
1	2	3	4
Borkum	8 m	788.7 mm	721.6 mm
Königsberg	10 m	797.8 mm	724.5 mm
Mittenwald	916 m	701.0 mm	651 8 mm

3. Nachprüfung der Thermometer.

Auch bei Verwendung von amtlich geprüften und beglaubigten Thermometern ist ein Fehler in den Temperaturangaben dadurch möglich, daß sich infolge thermischer Nachwirkungen das Volumen der Thermometerkugel im Laufe der Zeit merklich ändert. Es wurde deshalb ein leicht ausführbares Verfahren zur Prüfung der Fundamentalpunkte $\pm 0\,^0$C und $+ 100\,^0$C ausgearbeitet, das in die Allgemeinen Bestimmungen des D.A.B. 6 mit folgendem Wortlaut aufgenommen wurde:

[6]) Crafts, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 20, 709 (1887).
[7]) Landolt-Börnstein, Physikalisch-chemische Tabellen, 5. Auflage, 1923, Seite 1327.

Zur Nachprüfung der Fundamentalpunkte des Thermometers, die sich durch thermische Nachwirkung bei der Ausdehnung des Glases im Laufe der Zeit ändern können, ist nach der unter 29b gegebenen Vorschrift der Siedepunkt des destillierten Wassers zu bestimmen. Ist t_b der abgelesene Siedepunkt, t_w der dem Barometerstand entsprechende wahre Siedepunkt (s. Anlage VII), so ist zu allen Angaben dieses Thermometers der Wert $(t_w - t_b)$ zuzuzählen oder der Wert $(t_b - t_w)$ abzuziehen.

Gegebenenfalls ist auch der Nullpunkt nachzuprüfen durch Bestimmung des Schmelzpunktes des Eises. Das Thermometer wird bis über den Nullpunkt in ein Gefäß mit Wasser getaucht, in dem sich fein gestoßenes Eis befindet, und unter Umrühren sowie zeitweisem Anklopfen des Thermometers gewartet, bis der Thermometerstand sich nicht mehr ändert. Beim Ablesen darf das Thermometer nur so weit aus dem Wasser-Eis-Gemische herausgezogen werden, daß der Nullpunkt gerade sichtbar ist.

4. Meßgefäße.

Die 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches gestattete auch die Verwendung nicht amtlich geeichter Meßgefäße, sofern „der Apotheker diese Gefäße nach den hierfür üblichen Regeln selbst geprüft hat und die etwaigen Fehler bei den Berechnungen berücksichtigt". Da eine Selbsteichung im Apothekerlaboratorium erfahrungsgemäß kaum durchgeführt wird, bestimmt die 6. Ausgabe, daß bei den maßanalytischen Bestimmungen lediglich amtlich geprüfte und beglaubigte Meßgefäße zu verwenden sind.

Hinsichtlich der Benutzung der Meßgefäße erschien es wünschenswert, nähere Angaben über die Einstellung des Flüssigkeitsmeniskus, die zu beobachtenden Wartezeiten usw. zu machen, wie sie in den Bestimmungen der Eichordnung für das Deutsche Reich vom 8. November 1911 niedergelegt sind. Unter Ziffer 22 der Allgemeinen Bestimmungen finden sich folgende Angaben, die ohne weitere Erläuterungen verständlich sein dürften:

Für die Benutzung der Meßgefäße ist folgendes zu beachten:

1. Alle Geräte sollen rein sein. Als unrein zu beanstanden sind Geräte auf Auslauf, bei denen Tropfen während des Auslaufs an der Wandung hängen bleiben, sowie Geräte auf Einguß, wenn der Flüssigkeitsmeniskus sich schlecht ausbildet. Die Geräte können mit Seifenlösung, mit weingeistiger Kalilauge oder mit einer Lösung von 1 Teil Kaliumdichromat in 10 Teilen Schwefelsäure gereinigt werden.

2. Bei Kolben und Meßgläsern soll der untere Rand des Meniskus der eingefüllten Flüssigkeit mit der ringförmigen Strickmarke zusammenfallen.

3. Bei Büretten und Pipetten läßt man die Flüssigkeit etwa 1 cm über die oberste Ringmarke aufsteigen und stellt dann durch Ablassen der Flüssigkeit auf die Marke ein. Wegen des Nachlaufs der Flüssigkeit hat man besondere Vorsichtsmaßregeln innezuhalten.

a) Pipetten mit einer Marke auf Ausguß hält man senkrecht und läßt dann die Flüssigkeit von der Marke aus in ein Gefäß ablaufen, und zwar so, daß man die Mündung des Ablaufrohrs der Pipette an die Wandung des Gefäßes anlegt. Hat der zusammenhängende Ausfluß aufgehört, so streicht man die Spitze der Pipette an dem Gefäß ab, und zwar, wenn auf der Pipette keine Wartezeit vermerkt ist, nach 15 Sekunden, sonst nach der angegebenen Wartezeit.

b) Büretten läßt man bei vollständig geöffnetem Hahne frei in das Auffangegefäß ablaufen. Bei Titrationen liest man den erreichten Stand der Flüssigkeit in der Bürette ab, sobald die Titration beendet ist. Will man aber

eine bestimmte Menge Normallösung in das Gefäß bringen, so muß man den Ablauf der Flüssigkeit unterbrechen, wenn die Flüssigkeit etwa 5 mm oberhalb der Endmarke steht. Nach Ablauf von 30 Sekunden oder der auf der Bürette vermerkten Wartezeit hat man die Flüssigkeit genau auf die Marke einzustellen und die Ablaufspitze an dem Gefäß abzustreifen.

c) Bei Meßpipetten hat man die Ablaufspitze an die Wand des Auffangegefäßes zu legen, den Flüssigkeitsstrom zu unterbrechen, wenn die Flüssigkeit etwa 5 mm oberhalb der Endmarke angelangt ist, 15 Sekunden zu warten und dann auf die Endmarke einzustellen.

d) In den Fällen, in denen Flüssigkeiten mit einer über 0.1 ccm hinausgehenden Genauigkeit abgemessen werden sollen, sind Feinbüretten zu verwenden.

Unter einer Feinbürette ist eine Bürette von etwa 60 cm Länge zu verstehen, die 10 ccm Flüssigkeit faßt und deren Skala in $^1/_{50}$ ccm eingeteilt ist. Die Abflußvorrichtung der Feinbürette muß so beschaffen sein, daß etwa 40 Tropfen Wasser 1 ccm entsprechen.

5. Einführung der Feinbürette.

Gemäß den allgemeinen Richtlinien für die Neubearbeitung des Deutschen Arzneibuches war sowohl auf die möglichst sparsame Verwendung von teuren Reagenzien und Maßflüssigkeiten (insbesondere Kaliumjodid, Jod und Silbernitrat) als auch auf die Verwendung geringer Substanzmengen bei der Untersuchung von kostspieligen Arzneimitteln Rücksicht zu nehmen, ohne daß dabei die Genauigkeit des Verfahrens Einbuße erleiden sollte. Die Verwendung allzu verdünnter Maßflüssigkeiten erscheint in vielen Fällen unzweckmäßig, da diese erfahrungsgemäß wenig haltbar sind und weil bei manchen Bestimmungen der Umschlag des benutzten Indikators bei Vergrößerung des Flüssigkeitsvolumens sehr an Deutlichkeit verliert. Bei konzentrierteren Maßflüssigkeiten wird jedoch in einer Reihe von Fällen so wenig Lösung verbraucht, daß der Ablesefehler bei Verwendung von gewöhnlichen Büretten, deren Skala in $^1/_{10}$ ccm geteilt ist, allzu erheblich ins Gewicht fällt. In den meisten Fällen, wo der Verbrauch an Maßflüssigkeiten weniger als 10 ccm beträgt, ist daher die Verwendung von sogenannten Feinbüretten vorgesehen, die in dem oben angeführten Abschnitt 22 der Allgemeinen Bestimmungen des Deutschen Arzneibuches, 6. Ausgabe, näher beschrieben sind.

6. Bereitung und Einstellung der volumetrischen Lösungen.

Die bisherigen Ausgaben des Deutschen Arzneibuches beschränkten sich darauf, die Einzeloperationen bei den Gehaltsbestimmungen genau festzulegen, während Angaben über die Einstellung der benötigten volumetrischen Lösungen fehlten. In Nr. 18 der Allgemeinen Bestimmungen der 5. Ausgabe fand sich lediglich die Bemerkung: „Die volumetrischen Lösungen sind vor dem Gebrauch nach den Regeln der Maßanalyse auf ihren jeweiligen Wirkungswert zu prüfen.“ Es erschien zweckmäßig, in die 6. Ausgabe Vorschriften über die Art der Bereitung und Einstellung der volumetrischen Lösungen aufzunehmen. Solche Vorschriften sind bereits in den Arzneibüchern der Vereinigten Staaten von Amerika (10. Aus-

gabe 1926), von Japan (4. Ausgabe 1922), der Schweiz (4. Ausgabe 1907) u. a., zum Teil in allerdings sehr kurzer Form, enthalten.

Zur Einstellung der volumetrischen Lösungen ist im Laufe der Zeit eine große Anzahl von sogenannten Urtiterstoffen vorgeschlagen worden. Die kritische Bearbeitung hat ergeben, daß die Einstellung der einzelnen Lösungen auf verschiedenen Wegen mit hinreichender Genauigkeit möglich ist. Für die Auswahl der Urtiterstoffe der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches waren vornehmlich folgende Gesichtspunkte maßgebend:

Es erscheint nicht wünschenswert, sich auf die Reinheit käuflicher Präparate zu verlassen. Die Urtiterstoffe, die für das Arzneibuch in Frage kommen, müssen sich im Apothekenlaboratorium leicht auf die erforderliche Reinheit bringen lassen. Geht man von Präparaten aus, die den Anforderungen des Deutschen Arzneibuches entsprechen, so soll möglichst einmaliges Umkristallisieren und nachheriges Trocknen genügen.

Auf Grund dieser Erwägungen wurden folgende Urtiterstoffe gewählt:

1. Kaliumbicarbonat für die Einstellung der Lösungen der Acidimetrie und Alkalimetrie,

2. Kaliumdichromat für die Einstellung der Lösungen der Jodometrie und Oxydimetrie,

3. Kaliumbromat für die Einstellung der Lösungen zur Ermittlung der Jodzahl,

4. Natriumchlorid für die Einstellung der Lösungen der Fällungsanalyse.

Die Eignung von Kaliumdichromat sowie Natriumchlorid bedarf wohl kaum einer näheren Begründung. Beide Stoffe werden schon lange in den wissenschaftlichen Laboratorien als Urtiterstoffe benutzt. Weniger gebräuchlich ist das Kaliumbicarbonat. Dieser Stoff wurde auf Grund von Arbeiten von C. von Than in das Ungarische Arzneibuch als Urtiterstoff aufgenommen. Neuere Untersuchungen von G. Frerichs und E. Mannheim[8]) sowie von L. W. Winkler[9]), G. Incze[10]), G. Bruhns[11]), L. Grünhut[12]) und K. O. Schmidt[13]) haben die Brauchbarkeit und Zweckmäßigkeit des Kaliumbicarbonats als Urtiterstoff dargetan.

Bei der Ausarbeitung der Vorschriften über die Herstellung und Einstellung der volumetrischen Lösungen wurde darauf Rücksicht genommen, daß es im allgemeinen unzweckmäßig ist, Lösungen von genau vorgeschriebenem Gehalt zu bereiten, da sich bei der Mehrzahl der Titer im Laufe der Zeit nicht unwesentlich ändert. Fernerhin hängt der Wirkungswert der Kalilauge von dem benutzten Indikator

---

[8]) Apoth.-Ztg. **27**, 835 (1912).
[9]) Zeitschr. f. angew. Chemie **28**, 264 (1915).
[10]) Zeitschr. f. analyt. Chem. **54**, 585 (1915).
[11]) Chem.-Ztg. **41**, 386 (1917).
[12]) Pharm. Zentralhalle **60**, 219 (1919).
[13]) K. O. Schmidt, Über Ursubstanzen in der Präzisionsmaßanalyse und über die Fällung der Oxalsäure in ihrer Wirkung auf starke basische Indikatoren. Dissertation, Leipzig 1924.

ab, sofern die Lösung nicht völlig frei von Kohlensäure ist. Infolgedessen wird in Ziffer 21 der Allgemeinen Bestimmungen des Deutschen Arzneibuches, 6. Ausgabe, vorgeschrieben:

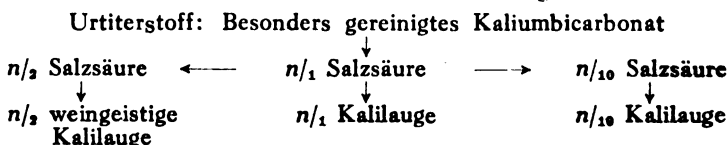
„Die volumetrischen Lösungen sind vor dem Gebrauche nach den in Anlage III gegebenen Vorschriften auf ihren jeweiligen Wirkungswert zu prüfen. Der nach diesen Vorschriften zu berechnende Faktor (F) gibt an, wieviel Kubikzentimeter einer Lösung von dem genau vorgeschriebenen Gehalte ($n/_1$, $n/_2$, $n/_{10}$ oder $n/_{100}$) einem Kubikzentimeter der zu prüfenden Lösung entsprechen. Dieser Faktor ist unter Angabe des Datums auf der Vorratsflasche zu vermerken. Die bei maßanalytischen Wertbestimmungen jeweils verbrauchte Anzahl Kubikzentimeter ist mit diesem Faktor zu multiplizieren, wodurch man die Anzahl Kubikzentimeter der Titrationsflüssigkeit erhält, deren Gehalt genau der vorgeschriebene ($n/_1$, $n/_2$, $n/_{10}$ oder $n/_{100}$) ist.

Soll eine bestimmte Anzahl Kubikzentimeter einer genauen $n/_1$, $n/_2$, $n/_{10}$ oder $n/_{100}$ Lösung verwendet werden (wenn etwa zurückzutitrieren ist), so ist bei Verwendung einer Lösung von nicht genau dem vorgeschriebenen Gehalte die angegebene Anzahl Kubikzentimeter mit $^1/_F$ zu multiplizieren, um die erforderliche Anzahl Kubikzentimeter dieser Normallösung zu ermitteln."

Einen Überblick über die Einstellung der einzelnen Lösungen geben folgende Zusammenstellungen:

Tabelle 5.

Stammbaum für die Einstellung der acidimetrisch-alkalimetrischen Lösungen.



Erläuterung: Gegen besonders gereinigtes Kaliumbicarbonat wird die $n/_1$ Salzsäure eingestellt (Methylorange als Indikator). Aus dieser werden durch Verdünnen $n/_2$ und $n/_{10}$ Salzsäure hergestellt, ebenso $n/_{100}$ Salzsäure, die bei Titrationen nicht mehr verwendet wird, sondern lediglich zur Ausführung von Vergleichsreaktionen dient (Opaleszenz, opalisierende Trübung, Trübung, vgl. 1. Richtlinien für die Neubearbeitung. a) Reinheitsgrad.)

$n/_1$ Kalilauge wird gegen $n/_1$ Salzsäure, $n/_{10}$ Kalilauge gegen $n/_{10}$ Salzsäure eingestellt. Dabei ist zu beachten, daß man wegen des unvermeidlichen Kohlensäuregehaltes der Kalilauge bei der Einstellung jeweils denjenigen Indikator verwenden muß, der bei der auszuführenden Gehaltsbestimmung vorgeschrieben ist, da die Empfindlichkeit der einzelnen Indikatoren gegen Kohlensäure verschieden ist. Mit Methylorange oder mit Methylrot als Indikator erhält man einen größeren Wirkungswert als mit Phenolphthalein.

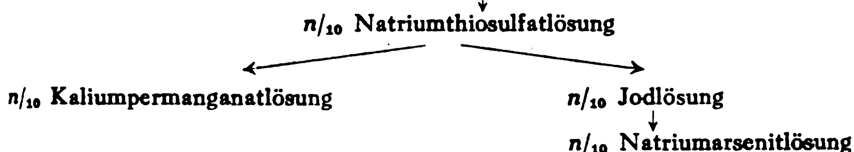
Der Faktor der weingeistigen $n/_2$ Kalilauge zur Bestimmung des Säuregrades bzw. der Säurezahl von Fetten und Ölen wird ermittelt, indem 20 ccm dieser Lösung nach Zusatz von 1 ccm Phenolphthaleinlösung als Indikator mit $n/_2$ Salzsäure titriert werden. Für die Bestimmung der Verseifungs- und Esterzahl wird der Wirkungswert durch einen blinden Versuch besonders ermittelt, wie in Nr. 31 der

Allgemeinen Bestimmungen des Deutschen Arzneibuches, 6. Ausgabe, näher beschrieben ist (inhaltlich gegenüber der 5. Ausgabe nicht verändert).

Tabelle 6.

Stammbaum für die Einstellung der jodometrisch-oxydimetrischen Lösungen.

Urtiterstoff: Besonders gereinigtes Kaliumdichromat



Erläuterung: Gegen besonders gereinigtes Kaliumdichromat wird n/10 Natriumthiosulfatlösung eingestellt.

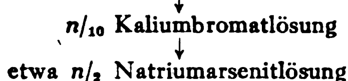
Gegen n/10 Natriumthiosulfatlösung werden n/10 Jodlösung und n/10 Kaliumpermanganatlösung eingestellt. Letztere Lösung wurde neu aufgenommen, da sie zur Gehaltsbestimmung von Natriumnitrit (vgl. S. 51) und bei der Prüfung von Paraldehyd auf Wasserstoffsuperoxyd ued andere Per-Verbindungen benötigt wird.

Gegen die n/10 Jodlösung wird die n/10 Natriumarsenitlösung eingestellt. Diese Lösung ist neu aufgenommen worden und findet Verwendung bei der Gehaltsbestimmung von Sublimatpastillen (vgl. S. 52) sowie bei der Wertbestimmung von medizinischer Kohle (Ermittlung der unter bestimmten Bedingungen adsorbierten Quecksilberchloridmenge).

Tabelle 7.

Stammbaum für die Einstellung der Lösungen zur Bestimmung der Jodzahl.

Urtiterstoff: Kaliumbromat



etwa n/2 Natriumarsenitlösung

Erläuterung: Die für die Bestimmung der Jodzahl von Fetten und Ölen[14]) neu eingeführte n/10 Kaliumbromatlösung wird durch Auflösen von 2.7837 g reinem und über Schwefelsäure getrocknetem Kaliumbromat hergestellt; der Faktor der so bereiteten Lösung ist gleich 1.

Die Richtigkeit dieser Lösung kann nachgeprüft werden, indem das durch 20 ccm n/10 Kaliumbromatlösung aus angesäuerter Jodkaliumlösung freigemachte Jod mit n/10 Natriumthiosulfatlösung titriert wird. Hierzu sollen $\frac{20}{F_{Na_2S_2O_3}}$ ccm n/10 Natriumthiosulfatlösung verbraucht werden. Ist diese Bedingung erfüllt, so wird dadurch zugleich die Richtigkeit des Faktors der n/10 Natriumthiosulfatlösung bestätigt.

---

[14]) Vgl. die neue Vorschrift über die Bestimmung der Jodzahl in Nr. 32 der Allgemeinen Bestimmungen.

Der Wirkungswert der etwa $n/_2$ Natriumarsenitlösung wird durch einen blinden Versuch ermittelt, der den Bedingungen bei der Bestimmung der Jodzahl von Fetten und Ölen entspricht.

Tabelle 8.
Stammbaum für die Einstellung der Lösungen der Fällungsanalyse.

Urtiterstoff: Besonders gereinigtes Natriumchlorid
↓
$n/_{10}$ Natriumchloridlösung
↓
$n/_{10}$ Silbernitratlösung
↓
$n/_{10}$ Ammoniumrhodanidlösung

Erläuterung: Durch Auflösen von 5.846 g besonders gereinigtem Natriumchlorid wird eine $n/_{10}$ Natriumchloridlösung hergestellt; der Faktor der so bereiteten Lösung ist gleich 1.

Gegen die $n/_{10}$ Natriumchloridlösung wird die $n/_{10}$ Silbernitratlösung eingestellt und gegen diese die $n/_{10}$ Ammoniumrhodanidlösung.

7. Indikatoren.

a) Acidimetrie und Alkalimetrie.

In der Acidimetrie wird zu einer sauer reagierenden Lösung eine Lauge von bestimmtem Gehalt bis zum Äquivalenzpunkt zugesetzt. In der Alkalimetrie wird zu einer alkalisch reagierenden Lösung eine Säure von bestimmtem Gehalt bis zum Äquivalenzpunkt zugesetzt. Der Endpunkt der Titration wird durch den Indikator angezeigt. Je nach der Natur der zu titrierenden Säure oder Base müssen verschiedene Indikatoren angewandt werden. So läßt sich z. B. Essigsäure sehr gut mit Phenolphthalein, dagegen nicht mit Methylorange titrieren. Anderseits ist Phenolphthalein bei der Titration von Ammoniak unbrauchbar, während das Methylorange hierfür sehr geeignet ist.

Die Auswahl des für eine bestimmte Titration am besten geeigneten Indikators erfolgte früher empirisch. In neuerer Zeit ist die Wirkungsweise der Indikatoren auf Grund der modernen Anschauungen vom Zustand der Stoffe in Lösung, insbesondere der Theorie der elektrolytischen Dissoziation weitgehend aufgeklärt worden. Dadurch ist die Grundlage für die rationelle Auswahl des jeweils geeigneten Indikators geschaffen worden.

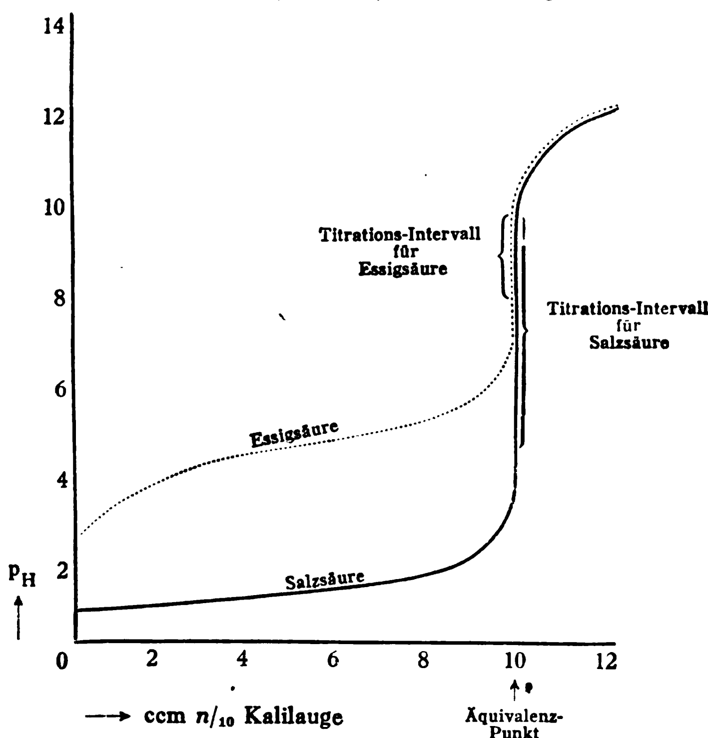
Bei der immer mehr zunehmenden praktischen Bedeutung dieser Fragen wird es sich nicht umgehen lassen, daß sich künftig der Apotheker mit den Grundlagen dieser Theorie mehr als bisher befaßt. Es sollen nachstehend die Grundzüge der hier in Frage kommenden Vorstellungen nach dem neuesten Stande der Forschung kurz dargestellt werden[15]).

---

[15]) Wer sich über diese Fragen weiter unterrichten will, findet Näheres u. a. in folgenden Büchern: N. Bjerrum, Die Theorie der alkalimetrischen und acidimetrischen Titrierungen, Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge, Stuttgart 1914, Bd. 21, Heft 1/3. — J. M. Kolthoff, Der Gebrauch von Farbenindikatoren, 2. Aufl., Berlin 1923. — L. Michaelis, Die Wasserstoffionen-Konzentration I, 2. Auflage, Berlin 1922.

Figur 1.

Titrationskurve von $n/_{10}$ Salzsäure und $n/_{10}$ Essigsäure mit $n/_{10}$ Kalilauge.



Das Wesen der acidimetrischen Titration besteht darin, daß eine Lösung, die Wasserstoffion oder Wasserstoffion abspaltende Stoffe enthält, mit Lauge bis zum Äquivalenzpunkt versetzt wird. Bei der alkalimetrischen Titration wird umgekehrt soviel Säure zu der zu titrierenden Lösung zugegeben, als sie Wasserstoffion aufnehmende Stoffe, z. B. OH', NH_3, CO_3'', enthält. Während der Titration ändert sich die Wasserstoffion-Konzentration der Lösung durch die Zugabe von Säure oder Lauge nach den Gesetzen der chemischen Massenwirkung. Der Äquivalenzpunkt ist durch eine bestimmte Wasserstoffion-Konzentration charakterisiert; die Aufgabe der in der Acidimetrie und Alkalimetrie benutzten Farbenindikatoren besteht darin, die Erreichung der Wasserstoffion-Konzentration des Äquivalenzpunktes in augenfälliger Weise zum Ausdruck zu bringen.

Die Indikatoren der Acidimetrie und Alkalimetrie sind Säuren oder Basen, deren Ionen eine andere Farbe als die undissoziierten Stoffe aufweisen, was durch eine mit der elektrolytischen Dissoziation sich gleichzeitig vollziehende Konstitutionsänderung erklärt wird. Ist der Indikator eine Säure, so enthält die Lösung oberhalb einer gewissen Wasserstoffion-Konzentration praktisch nur die undissoziierte Form, unterhalb einer etwa 10 bis 100mal kleineren Wasserstoffion-Konzentration nur das Anion der Indikatorsäure. Bei dazwischenliegenden Wasserstoffion-Konzentrationen, innerhalb des sog.

Umschlagsintervalls, sind sowohl undissoziierte Indikatorsäure als auch Indikatoranion in vergleichbarer Menge vorhanden. Die Lösung weist infolgedessen eine Mischfarbe der stark sauren und der stark alkalischen Lösung auf. Analog liegen die Verhältnisse bei Indikatorbasen.

Bei der näheren Untersuchung der Probleme der Neutralisationsanalyse hat sich herausgestellt, daß es empfehlenswert ist, an Stelle der Wasserstoffion-Konzentration den Logarithmus der Wasserstoffion-Konzentration als charakteristische Variable einzuführen. Der negative dekadische Logarithmus der Wasserstoffion-Konzentration wird als Wasserstoffexponent (p_H) bezeichnet. Die in der 5. und 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches aufgeführten Indikatoren sind in Tabelle 9 zusammengestellt. Das Umschlagsintervall ist gemäß den vorhergehenden Ausführungen durch die Angabe der Wasserstoffexponenten charakterisiert; es beträgt im allgemeinen 1 bis 2 Einheiten des Wasserstoffexponenten.

Handelt es sich um die Titration nicht zu schwacher Säuren oder Basen (elektrolytische Dissoziationskonstante größer als 10^{-7}), so ändert sich in der Nähe des Äquivalenzpunktes der Wasserstoffexponent der Lösung durch Zugabe von kleinen Mengen Titrierflüssigkeit außerordentlich stark, es tritt ein sogenannter p_H-Sprung auf. Besonders deutlich geht dies aus den sogenannten Titrationskurven hervor, die man dadurch erhält, daß man in einem rechtwinkeligen Koordinatensystem als Ordinate den Wasserstoffexponenten p_H und als Abszisse die Menge der zugesetzten Titrierflüssigkeit aufträgt (vgl. Figur 1).

Begnügt man sich mit einer bestimmten Genauigkeit, z. B. höchstens 0.1% Fehler, so ist der Äquivalenzpunkt praktisch erreicht, wenn der Wasserstoffexponent innerhalb gewisser Grenzen, in dem sogenannten Titrierintervall, liegt. Für die Titration von $n/_{10}$ Salzsäure mit $n/_{10}$ Kalilauge beträgt beispielsweise das Titrierintervall bei obiger Genauigkeit $p_H = 4.3$ bis 9.9, bei der Titration von $n/_{10}$ Essigsäure dagegen $p_H = 7.8$ bis 9.9. Für die Titration von Salzsäure sind somit sowohl Methylorange (Umschlagsintervall $p_H = 3.1$ bis 4.4) bei Titration auf Orange, als auch Methylrot (Umschlagsintervall $p_H = 4.2$—6.3) und Phenolphthalein (Umschlagsintervall $p_H = 8.2$—10.0) geeignet, während für die Titration schwacher Säuren, wie Essigsäure, nur Phenolphthalein in Frage kommt. Das Titrierintervall entspricht dem praktisch geradlinig verlaufenden Teil der Titrationskurve beim Äquivalenzpunkt (vgl. Figur 1).

Im allgemeinen ist es daher nicht nötig, die Wasserstoffion-Konzentration des Äquivalenzpunktes genau zu treffen, sondern man hat einen mehr oder weniger großen Spielraum. Aus diesen Gründen kommt man in den meisten Fällen mit einer beschränkten Anzahl von Indikatoren aus.

Für die Gehaltsbestimmungen der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches werden folgende Indikatoren benötigt:

1. Methylorange (Umschlagsintervall $p_H = 3.1$—4.4). Zur Titration starker Säuren, wie Salzsäure, Salpetersäure und Schwefelsäure, sowie von Stoffen von sehr schwach basischem Charakter, wie Carbonaten, Bicarbonaten, Hydrastin und von Ammoniak,

2. Methylrot (Umschlagsintervall $p_H = 4.2$—6.3) für die Titration von Alkaloiden,

3. Phenolphthalein (Umschlagsintervall $p_H = 8.2$—10.0) für die Titration schwächerer Säuren, wie Essigsäure, Milchsäure usw.

Das Deutsche Arzneibuch, 5. Ausgabe, schrieb an Stelle von Methylorange das Dimethylaminoazobenzol vor, das ein ganz ähnlich gelegenes Umschlagsintervall ($p_H = 2.9$—4.0) besitzt. Da jedoch in den meisten chemischen Laboratorien fast durchweg Methylorange

Verwendung findet, wurde auch für die betreffenden Bestimmungen nach dem Deutschen Arzneibuch, 6. Ausgabe, das Methylorange eingeführt. Methylrot wurde zuerst von E. Rupp und R. Loose[16]) dargestellt und als Indikator verwandt. Seine Zweckmäßigkeit bei Alkaloidtitrationen ist von einer größeren Anzahl von Forschern festgestellt worden, die diesem Indikator vor den in der 5. Ausgabe vorgeschriebenen Indikatoren Jodeosin und Hämatoxylin den Vorzug geben.

Tabelle 9.

Farbumschlag der im Deutschen Arzneibuch, Ausgabe 6, aufgeführten Indikatoren der Acidimetrie und Alkalimetrie.

Zum Vergleich sind die Indikatoren des Deutschen Arzneibuches, 5. Ausgabe, mit aufgeführt.

Nr.	Indikator	Farbe in saurer Lösung	Farbe in alkalischer Lösung	Umschlagsintervall p_H	Bemerkung
1	2	3	4	5	6
1	*p*-Dimethylaminoazobenzol (Dimethylgelb) . . .	rot	gelb	2.9—4.0 [17])	DAB. 5
2	*p*-Dimethylaminoazobenzol-*p*-sulfosäure (Methylorange)	rot	gelb	3.1—4.4 [17])	DAB. 6
3	*p*-Dimethylaminoazobenzol-*o*-Carbonsäure (Methylrot)	rot	gelb	4.2—6.3 [17])	DAB. 6
4	Jodeosin	farblos	rot	5.0—6.6 [18])	DAB. 5
5	Hämatoxylin . .	gelb	blau	5.8—7.2 [18])	DAB. 5
6	Rosolsäure . . .	gelb	rot	6.9—8.0 [17])	DAB. 5 und 6 (zur Untersuchung des Magensaftes)
7	Phenolphthalein .	farblos	rot	8.2—10.0 [17])	DAB. 5 und 6
8	Kongopapier . .	blau	rot	2.5—4.0 [19])	DAB. 5 und 6 (zur Untersuchung des Magensaftes)
9	Lackmuspapier .	rot	blau	6.0—8.0 [19])	DAB. 5 und 6
10	Curcumapapier .	gelb	rotbraun	7.5—9.5 [19])	DAB. 5 und 6

[16]) E. Rupp und R. Loose, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. **41**, 3905 (1908).

[17]) J. M. Kolthoff, Der Gebrauch der Farbenindikatoren, 2. Auflage, Berlin 1923, S. 219.

[18]) H. Baggesgaard und S. A. Schou, Zeitschr. f. Elektrochem. **31**, 189 (1925).

[19]) J. M. Kolthoff, loc cit., S. 190.

b) Jodometrie und Oxydimetrie.

Um das vollständige Verschwinden beziehungsweise das erste Auftreten von freiem Jod bei jodometrischen Titrationen augenfällig zu machen, werden der zu titrierenden Lösung zweckmäßig 2 ccm 1%iger Stärkelösung zugesetzt. Die Herstellungsvorschrift wurde gegenüber der 5. Ausgabe insofern verändert, als nach der 6. Ausgabe Weizenstärke an Stelle von löslicher Stärke benutzt wird, die heiß bereitete Lösung zu filtrieren ist und zur Erhöhung der Haltbarkeit (Verhinderung von Bakterienwachstum) einige Körnchen Quecksilberjodid zugesetzt werden.

Für die Titration von arseniger Säure mit $n/_{10}$ Kaliumbromatlösung bei dem neuen Verfahren der Jodzahlbestimmung von Fetten und Ölen[20]) dient bei günstiger Beleuchtung die Eigenfarbe des frei werdenden Broms als Endanzeiger[21]), bei ungünstiger Beleuchtung das Verschwinden der durch zwei Tropfen 0.2%iger Indigokarminlösung hervorgerufenen Färbung[22]). Arsenige Säure wird nämlich wesentlich rascher oxydiert als Indigokarmin, so daß zunächst praktisch nur arsenige Säure und erst nach dem Verbrauch der arsenigen Säure Indigokarmin oxydiert wird. Da aber auch während der Titration stets etwas Indigokarmin oxydiert wird, setzt man kurz vor dem Ende der Titration, wenn die Farbe der Lösung blasser wird, noch einen Tropfen Indigokarminlösung zu.

c) Fällungsanalysen.

Bei der Titration von Chloriden und Bromiden nach Mohr dient 5%ige Kaliumchromatlösung als Indikator.

Zur Titration von Silber und Quecksilber (in halogenfreier Lösung) nach Volhard mittels $n/_{10}$ Ammoniumrhodanidlösung wird Ferriammonsulfatlösung als Indikator benutzt. Gemäß den Ausführungen von E. Mannheim[23]) wird die Ferriammonsulfatlösung der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches unter Zusatz von Salpetersäure an Stelle von Schwefelsäure bereitet, um die Eigenfarbe der Lösung möglichst herabzusetzen.

8. Natriumhypophosphitlösung zum Nachweise von Arsen.

Die Prüfung der Arzneimittel auf Verunreinigung mit Arsenverbindungen erfolgte in der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches mittels Zinnchlorürlösung (Bettendorffsches Reagens). Dieses Verfahren, welches darauf beruht, daß Zinnchlorür $SnCl_2$ bei Gegenwart von Chlorwasserstoff die Sauerstoffverbindungen des Arsens zu elementarem Arsen reduziert, wobei Zinnchlorür in Zinnchlorid

[20]) Vgl. Ziffer 32 der Allgemeinen Bestimmungen des Deutschen Arzneibuches, 6. Ausgabe.

[21]) L. W. Winkler, Zeitschr. f. Unters. d. Nahr.- u. Genußmittel 43, 201 (1920).

[22]) W. Manchot und F. Oberhauser, Zeitschr. f. anorg. Chemie 130, 161 (1923).

[23]) Apotheker-Zeitung 25, 200 (1910); vgl. ferner G. Frerichs und E. Mannheim, Apotheker-Zeitung 27, 867 (1912).

$SnCl_4$ beziehungsweise dessen Hydrolysenprodukte übergeht, ist zwar genügend empfindlich, besitzt aber folgende erhebliche Mängel:

1. Die Zinnchlorürlösung ist schwierig und umständlich darzustellen. Nach dem Deutschen Arzneibuch, 5. Ausgabe, wird kristallisiertes Zinnchlorür mit Salzsäure zu einem Brei angerührt, dieser mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt und die so erhaltene Lösung nach dem Absetzen filtriert.

2. Die Zinnchlorürlösung verliert im Laufe der Zeit an Reduktionsvermögen, da Zinnchlorür in fester Form und insbesondere in Lösung durch den Sauerstoff der Luft leicht zu Verbindungen des vierwertigen Zinns oxydiert wird.

3. Das Ausgangsmaterial zur Herstellung der Zinnchlorürlösung ist ziemlich kostspielig. Jede qualitative Arsenprobe der 5. Ausgabe mit Anwendung von 3 ccm Zinnchlorürlösung entspricht einem Bedarf von etwa 5 g kristallisiertem Zinnchlorür (Preis zur Zeit etwa 5 Pfennig).

Diese Nachteile gaben Veranlassung, für die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches nach einer geeigneteren Arsenprobe zu suchen. Zum Nachweis von Arsen sind im Laufe der Zeit verschiedene Methoden ausgearbeitet worden.

Das Verfahren von Marsh beruht auf der Überführung der Arsenverbindungen in Arsenwasserstoff und Zerlegung des letzteren in einer erhitzten Glasröhre, wobei sich in den kälteren Teilen der Röhre metallisches Arsen in Form eines Spiegels abscheidet. Dieses Verfahren, das im allgemeinen den Nachweis von Arsen bis etwa 0.01 mg ermöglicht und hauptsächlich in toxikologischen Fällen Anwendung findet, würde zwar zur Prüfung der Arzneimittel anwendbar, für diesen Zweck aber zu umständlich und zeitraubend sein.

Neben dem Marshschen Verfahren wird seit langem auch die Methode von Gutzeit angewandt, die darauf beruht, daß Arsenwasserstoff schon in außerordentlich geringer Menge bei der Einwirkung auf Silbernitratpapier eine Gelbwirkung hervorruft. Flückiger[24]) und Lohmann[25]) änderten das Gutzeitsche Verfahren dahin ab, daß sie den Arsenwasserstoff statt auf Silbernitratpapier auf Quecksilberchloridpapier einwirken ließen, das durch Arsenwasserstoff gelb bis rotbraun gefärbt wird. Die Quecksilber-Arsen-Verbindung hat gegenüber der Silber-Arsen-Verbindung den Vorteil größerer Beständigkeit. Dieses Verfahren ist von Smith[26]) durch die Anwendung von Quecksilberbromid an Stelle von Quecksilberchlorid erheblich verbessert worden und wird beispielsweise neben dem Bettendorffschen Reagens (bei der Prüfung von Wismut- und Antimonverbindungen) im Arzneibuch der Vereinigten Staaten von Amerika (10. Ausgabe 1926) zum Nachweis von Arsen angewandt. Das Smithsche Verfahren ist

---

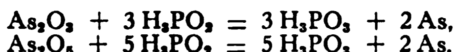
[24]) Archiv d. Pharm. **227**, 1 (1889).

[25]) Pharm. Ztg. **36**, 748, 756 (1891).

[26]) United States Department of Agriculture, Bureau of Chemistry, Circular Nr. 102; vgl. auch Beck und Merres, Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt **50**, 38 (1915—1917).

sehr empfindlich; es soll etwa die 100fache Empfindlichkeit der Bettendorffschen Probe erreichen. Als kolorimetrische Methode kann es mittels Vergleichsreaktionen zu quantitativen Messungen benutzt werden und ist daher vorzüglich für die Normung der Arzneimittel hinsichtlich der Verunreinigungen mit Arsen geeignet, wie dies im Amerikanischen Arzneibuch, wenn auch im allgemeinen in einer zu scharfen und pharmakologisch nicht zu rechtfertigenden Weise, geschehen ist.

Mit Vorteil läßt sich ferner zum Nachweis von Arsen eine angesäuerte Lösung von Calcium- oder Natriumhypophosphit verwenden, die unterphosphorige Säure als Reduktionsmittel enthält:



$$As_2O_3 + 3\,H_3PO_2 = 3\,H_3PO_3 + 2\,As,$$
$$As_2O_5 + 5\,H_3PO_2 = 5\,H_3PO_3 + 2\,As.$$

Die Brauchbarkeit und hohe Arsenempfindlichkeit der unterphosphorigen Säure ist von Atterberg[27]) und Bougault[28]) dargetan worden, nachdem schon vorher Engel und Bernard auf dieses empfindliche Reagens hingewiesen hatten. Atterberg und Bougault verwendeten eine Lösung von Natriumhypophosphit in Salzsäure vom spezifischen Gewicht 1.12—1.17 und stellten die Empfindlichkeitsgrenze zu etwa 0.01 mg Arsen in 1 ccm (1 g) Substanz fest. Etwa die gleiche Empfindlichkeit läßt sich, wie E. Rupp und E. Muschiol[29]) gezeigt haben, mit einer salzsauren Lösung des offizinellen Calciumhypophosphits erreichen.

Die Grenze des mit Natrium- oder Calciumhypophosphitlösung eben noch nachweisbaren Arsengehaltes liegt, wie Versuche ergeben haben, bei etwa 0.01 mg Arsen für 1 ccm (1 g) Untersuchungssubstanz. Bei Antimonverbindungen liegt sie etwas höher, nämlich bei etwa 0.02 mg Arsen. E. Deußen[30]) gibt dieselben Empfindlichkeitsgrenzen an. Nach J. M. Kolthoff[31]) soll die Grenze bei 0.002 mg liegen; es ist jedoch weder E. Deußen noch uns gelungen, diese Grenze zu erreichen, auch nicht in den Fällen, wo Kolthoff vorschlägt, zur Erhöhung der Empfindlichkeit Jodkalium zuzusetzen.*)

---

[27]) Chem.-Ztg. 1901, S. 264.

[28]) Chem.-Ztg. 1902, Rep. 175.

[29]) Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. 33, 62 (1923).

[30]) Archiv d. Pharm. 264, 355 (1926).

[31]) Pharm. Weekbl. 59, 334 (1922), Referat: Pharm. Zentralh. 63, 348 (1922).

*) Hierzu macht Herr Professor Hermann Matthes folgende Mitteilung aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Laboratorium der Universität Königsberg i. Pr. (Red.)

„Über den Nachweis des Arsens mit Natriumhypophosphit nach Johannes Thiele. In das Arzneibuch 6 ist zum Nachweis von Arsen an Stelle des Liquor stanni chlorati eine salzsaure Lösung von Natriumhypophosphit aufgenommen worden. Da eine solche Lösung bisweilen in der Literatur, so auch in der Apoth.-Ztg. 1926, S. 961, anläßlich der Einführung des Arzneibuchs 6 als Bougaults Reagens bezeichnet wird, da verschiedene Autoren bei den Arbeiten über die Anwendung von Calciumhypophosphit an Stellle von Natrium-

Hinsichtlich der Empfindlichkeit des Bettendorffschen Reagens sind die Beobachtungen von H. Beckurts[22]) von Interesse; danach sind in 1 ccm (1 g) Essigsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Calciumphosphat, Magnesiumsulfat, Zinkoxyd, Brechweinstein 0.076 mg Arsen nachweisbar. Man ersieht daraus, daß die Natrium- oder Calciumhypophosphitlösung ein schärferes Arsenreagens ist als die Bettendorffsche Lösung, deren Empfindlichkeit zudem mit zunehmendem Alter stark zurückgeht.

In der folgenden Tabelle 10 sind einige Versuche zusammengestellt, die zur Prüfung der Empfindlichkeit des Arsennachweises mit Natriumhypophosphitlösung ausgeführt wurden.

Tabelle 10.

Arsennachweis mittels Natriumhypophosphitlösung.

Versuchsanordnung: Je 1 ccm (1 g) des zu prüfenden Präparates wurde mit 0.05 bis 1 mg arsenige Säure versetzt und in

---

hypophosphit die Literatur nicht genügend berücksichtigen, und da anzunehmen ist, daß sich jetzt noch weitere Autoren mit dem Arsennachweis mittels Natriumhypophosphit befassen werden, so sei darauf hingewiesen, daß Natriumhypophosphit in eingehender Weise wohl zuerst von Johannes Thiele, dem verstorbenen letzten deutschen Ordinarius für Chemie an der Universität Straßburg i. E., als Arsenreagens geprüft worden ist (Inauguraldissertat. Halle a. d. S. 1890, Liebigs Ann. 1891, Bd. 265, S. 55, Gmelin-Kraut, Handb. d. anorg. Chemie 1897, S. 566).

Thiele wies auch schon darauf hin, daß man die Empfindlichkeit der Hypophosphitreaktion durch geringen Jodzusatz erheblich steigern kann.

Es besteht um so weniger Veranlassung, die Natriumhypophosphitlösung als Bougaults Reagens zu bezeichnen, da Bougault (Repertor. d. Chem. Ztg. 1902, S. 175, Journ. Pharm. Chim. 1902, 6. Ser. 15, 527) sich auch erst wieder auf die Arbeiten von Engel und Bernard (Compt. rend. 122, S. 390) stützt.

Für die Untersuchung der in das Arzneibuch 3 aufgenommenen Waren empfiehlt G. Loof (Apoth.-Ztg. 1890, S. 263, und Pharm. Centralh. 1890, Bd. 31, S. 392 und 699) an Stelle der damals in das Arzneibuch 3 aufgenommenen salzsauren Zinnchlorürlösung unter Bezugnahme auf die Arbeit von Thiele zunächst Calcium-, dann aber Natriumhypophosphit in salzsaurer Lösung. Er stellte schon fest, daß bei Anwendung des Calciumsalzes in manchen Fällen der entstehende Gipsniederschlag störend wirkt, wie in letzter Zeit von verschiedenen Seiten erneut festgestellt wurde.

Interessant ist, daß es eines Zeitraums von 36 Jahren bedurfte, um diesen einfachen und billigen Arsennachweis in das Deutsche Arzneibuch aufzunehmen. Dabei stellte G. Loof schon fest, daß Arsen in Liqu. ferri sesquichlor. bedeutend leichter und sicherer zu erkennen ist, wenn man durch Zusatz von Liquor stanni chlorati entfärbt und dann die Hypophosphitlösung zugibt. Arzneibuch 6 berücksichtigt dies nicht."

[22]) Apothek.-Ztg 1891, S. 449.

Reagensgläsern nach Zusatz von 3 ccm Natriumhypophosphitlösung (1 Teil Natriumhypophosphit [$NaH_2PO_2 + H_2O$] in 10 Teilen 25%iger Salzsäure) verschieden lange Zeit (10 bis 30 Min.) im siedenden Wasserbad erhitzt.

Präparat	Dauer des Erhitzens	Ohne Zusatz	Zugesetzte Menge arsenige Säure		
			0.05 mg	0.1 mg	1 mg
1	2	3	4	5	6
Wasser	15 Minuten 30 Minuten	unverändert	gelbl. Färb. gelbe Färb.	gelbbr. Färb. braune Färb.	schwarze Flocken
verd. Salzsäure	10 Minuten 20 Minuten 30 Minuten	uuverändert	gelbe Färb. gelbe Färb. gelbe Färb.	bräunl. Färb. braune Färb. braune Färb.	braune Flocken
verd. Schwefelsäure	10 Minuten 20 Minuten 30 Minuten	unverändert	gelbl. Färb. gelbe Färb. bräunl. Färb.	bräunl. Färb. braune Färb. braune Färb.	schwarze Flocken
verd. Essigsäure	10 Minuten 20 Minuten 30 Minuten	unverändert	gelbl. Färb. gelbl. Färb. gelbl. Färb.	gelbe Färb. bräunl. Färb. bräunl. Färb.	schwarze Flocken
Magnesiumsulfat	15 Minuten 30 Minuten	unverändert	gelbl. Färb. gelbl. Färb.	gelbe Färb. bräunl. Färb.	schwarze Flocken

Wie die Versuche zeigen, rufen in allen Fällen 0.05 mg arsenige Säure innerhalb 10—15 Min. eine deutliche Gelbfärbung hervor. Bei höherer Wasserstoffion-Konzentration ist die Reaktionsgeschwindigkeit größer, wie schon von E. Rupp und E. Muschiol (loc. cit.) beobachtet wurde.

Durch Oxyde des Selens verunreinigte Schwefelsäure trübt sich beim Erhitzen mit der Natriumhypophosphitlösung und färbt sich dunkler. Die gesonderte Prüfung auf Selenverbindungen der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches ist deshalb entbehrlich.

Um nachzuprüfen, ob durch Natriumhypophosphitlösung auch Antimonverbindungen reduziert werden, wurde eine Mischung von 2 ccm Liquor Stibii chlorati und 3 ccm Natriumhypophosphitlösung $^1/_4$ Std. lang im siedenden Wasserbade erhitzt. Hierbei trat weder eine Abscheidung noch eine Färbung auf. Brechweinstein zeigte dasselbe Verhalten. Die Natriumhypophosphitlösung wurde so hergestellt, daß 5 g Natriumhypophosphit in 10 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit 45 ccm rauchender Salzsäure (38°/oig) versetzt und nach dem Absetzen des sich ausscheidenden Natriumchlorids klar abgegossen wurde. Die Einführung einer Sonderprüfung der Antimonverbindungen auf Arsen, die von E. Rupp und E. Muschiol vorgeschlagen und mit Schwefelwasserstoff durchgeführt wird, ist somit bei Anwendung von rauchender Salzsäure nicht erforderlich[33]). Die

[33]) Vgl. auch E. Deußen, loc. cit.

Natrium- oder Calciumhypophosphitlösung ist auch brauchbar zur Prüfung der verschiedenen Schwefel-, Wismut- und Eisenpräparate auf Arsen. Sie ist also geeignet, ohne Ausnahme die Zinnchlorürlösung zu ersetzen, und ist darüber hinaus noch allgemeinerer Anwendung fähig.

Wegen dieser Vorzüge — leichtere und billigere Herstellung, bessere Haltbarkeit, allgemeinere Anwendungsfähigkeit — wurde die salzsaure Natriumhypophosphitlösung an Stelle der Zinnchlorürlösung in die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches aufgenommen, und zwar wurde die Natriumhypophosphitlösung gewählt, weil sie vor der Calciumhypophosphitlösung den Vorzug hat, daß bei Gegenwart von Sulfation keine Calciumsulfatausscheidung eintritt, die unter Umständen störend wirkt.

Die Natriumhypophosphitlösung wird folgendermaßen hergestellt:

20 g Natriumhypophosphit ($NaH_2PO_2 + H_2O$) sind in 40 ccm Wasser zu lösen. Die Lösung läßt man in 180 ccm rauchende Salzsäure einfließen und gießt sie nach dem Absetzen der sich ausscheidenden Kristalle (Natriumchlorid) klar ab. Die Lösung muß farblos sein.

Bei der Prüfung der einzelnen Arzneimittel wird gefordert, daß die in nachstehender Weise zubereitete Mischung nach viertelstündigem Erhitzen im siedenden Wasserbad keine dunklere Färbung annimmt.

Essigsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Alaun, Aluminiumsulfat, Ammoniumbromid, Ammoniumcarbonat, Ammoniumchlorid, Calciumphosphat, Glycerin, Kaliumbromid, Kaliumsulfat, Kaliumtartrat, Natriumchlorid, Natriumphosphat, Natriumsulfat, Aluminiumacetatlösung, Calciumchloridlösung, Eisenchloridlösung, Magnesiumsulfat, Natriumacetat, Natriumbromid: 1 ccm (1 g) und 3 ccm Natriumhypophosphitlösung.

Schwefelsäure, rohe Schwefelsäure: 1 ccm, 2 ccm Wasser und 3 ccm Natriumhypophosphitlösung.

Bariumsulfat: 2 g und 5 ccm Natriumhypophosphitlösung.

Basisches Wismutcarbonat: 1 g und 10 ccm Natriumhypophosphitlösung.

Brechweinstein: 1 g in 2 ccm Salzsäure und 4 ccm Natriumhypophosphitlösung.

Zinkoxyd: 0.5 g und 5 ccm Natriumhypophosphitlösung.

Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat: 1 g und 5 ccm Natriumhypophosphitlösung.

Borax: 0.2 g und 3 ccm Natriumhypophosphitlösung.

Wismutbitannat, Wismutnitrat, Wismutoxyjodidgallat, basisches Wismutsalicylat, Tribromphenolwismut: Der Glührückstand (von 0.5 bis 1.5 g) wird in 5 ccm Salzsäure gelöst und die Lösung mit 5 ccm Natriumhypophosphitlösung in dem mit einem Uhrglas bedeckten Tiegel erhitzt.

Gepulvertes Eisen, reduziertes Eisen: 0.4 g Stoff und 0.4 g Kaliumchlorat werden in einem geräumigen Probierrohr allmählich mit 4 ccm Salzsäure übergossen. Nach Beendigung der Einwirkung wird das Gemisch bis zur Entfernung des freien Chlors erwärmt. 1 ccm des Gemisches und 3 ccm Natriumhypophosphitlösung.

Gereinigter Schwefel, gefällter Schwefel, Goldschwefel: 0.5 g bis 1 g Stoff werden in einer Porzellanschale mit 10 ccm roher Salpetersäure auf dem

Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wird mit 5 ccm Salzsäure ausgezogen. 2 ccm des Filtrates und 3 ccm Natriumhypophosphitlösung.

Weinstein, Kaliumnatriumtartrat: 1 g mit 2 ccm Salzsäure, 2 Tropfen Bromwasser und 3 ccm Natriumhypophosphitlösung.

Ammoniakflüssigkeit: Verdampfungsrückstand von 5 ccm in 3 ccm Natriumhypophosphitlösung.

Calciumhypophosphit: 1 g in 5 ccm Salzsäure.

Hinsichtlich der Prüfung des Weinsteins und des Kaliumnatriumtartrates sei erläuternd bemerkt, daß der Zusatz von Bromwasser zur Oxydation der in den meisten Präparaten vorhandenen geringen Mengen schwefliger Säure nötig ist.

Nach Sondervorschriften werden lediglich geprüft: Quecksilberchlorür, durch Dampf bereitetes Quecksilberchlorür, rotes Quecksilbersulfid. Bei letzterem wird nach dem Verfahren der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches geprüft, bei den beiden ersteren wird so verfahren, daß einfach 1 g Stoff mit 5 ccm Salzsäure geschüttelt wird. Hierbei darf keine dunklere Färbung auftreten.

9. Natriumsulfidlösung zum Nachweis der Schwermetalle.

Das in der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches zur Prüfung auf die Verunreinigung mit Schwermetallsalzen benutzte Schwefelwasserstoffwasser ist im Apothekenlaboratorium unbequem darzustellen und wenig haltbar. Aus diesen Gründen wurde in die 6. Ausgabe Natriumsulfidlösung an Stelle von Schwefelwasserstoffwasser eingeführt. Ihre Bereitung erfolgt in Anlehnung an die Vorschrift von L. W. Winkler[34]) folgendermaßen:

5 g kristallisiertes Natriumsulfid werden in einer Mischung von 10 ccm Wasser und 30 ccm Glycerin gelöst. Die Lösung wird in gut verschlossener Flasche einige Tage lang beiseite gestellt und dann wiederholt durch einen kleinen mit Wasser angefeuchteten Wattebausch filtriert, wodurch die für gewöhnlich zur Ausscheidung gelangten Ferrosulfidspuren zurückgehalten werden. Die Lösung ist in kleinen, etwa 5 ccm fassenden Tropffläschchen aufzubewahren.

Durch den hohen Glyceringehalt der Lösung und die Aufbewahrung in kleinen Tropffläschchen wird eine Oxydation zu Natriumpolysulfid und Natriumthiosulfat weitgehend hintangehalten, wenn auch nicht völlig vermieden. Immerhin ist die Lösung so weit haltbar, daß auch nach längerem Aufbewahren bei der Prüfung in schwach saurer Lösung nur ganz allmählich eine Abscheidung von Schwefel erfolgt, die höchstens mit einer Fällung von Zinksulfid verwechselt werden kann, da die Sulfide der übrigen Schwermetalle eine mehr oder weniger ausgesprochene Färbung aufweisen. Mit steigender Wasserstoffion-Konzentration nimmt die Geschwindigkeit der Schwefelabscheidung rasch zu. Um eine Verwechslung der allmählichen Schwefelabscheidung mit einer Zinksulfidfällung aus-

[34]) L. W. Winkler, Zeitschr. f. angew. Chem. **29**, 218 (1916); vgl. auch Pharm. Zentralh. **65**, 313 (1924).

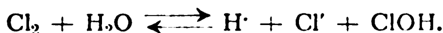
zuschließen, wird gefordert, daß eine Mischung von 5 ccm Wasser, 3 Tropfen verdünnter Essigsäure und 3 Tropfen Natriumsulfidlösung innerhalb 10 Min. nicht verändert werden darf[35]). Bei der Prüfung der einzelnen Arzneimittel wird die Dauer der Beobachtung auf eine halbe Minute beschränkt, sofern nichts anderes vorgeschrieben ist.

Bei Anwendung von Natriumsulfidlösung ist für die Empfindlichkeit des Nachweises der einzelnen Schwermetallsalze die Acidität der Lösung von Bedeutung. Zum Nachweis von Blei-, Kupfer- und anderen Schwermetallsalzen der Schwefelwasserstoffgruppe sowie von Zinksalzen wird im allgemeinen die zu prüfende neutrale bzw. neutralisierte Lösung mit 3 Tropfen verdünnter Essigsäure angesäuert und mit 3 Tropfen Natriumsulfidlösung versetzt; die Wasserstoffion-Konzentration einer derartigen Lösung ist von der Größenordnung 10^{-4} Grammion in 1 Liter. Arsenverbindungen können in salzsaurer Lösung durch eine gelbe Trübung oder Fällung nachgewiesen werden, die mit der in diesem Falle rasch auftretenden Schwefelabscheidung nicht zu verwechseln ist. In einigen Fällen, z. B. bei Natriumcarbonat und Natriumphosphat, unterbleibt das Ansäuern mit Essigsäure; dann bedingt auch die Gegenwart von Eisensalzen einen positiven Ausfall der Reaktion. Diese ist weit schärfer als die Prüfung mit Kaliumferrocyanidlösung, die jedoch in den meisten Fällen völlig genügt, so daß mit Natriumsulfidlösung im allgemeinen in essigsaurer Lösung geprüft wird.

10. Der Ersatz von Chlorwasser als Reagens durch Chloraminlösung, Bromwasser bzw. Wasserstoffsuperoxydlösung.

In der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches wurde zu einer Reihe wichtiger Identitätsreaktionen Chlorwasser mit einem Gehalt von 0.4 bis 0.5% wirksamem Chlor benutzt. Bei der Ausführung dieser Identitätsreaktionen, ganz besonders z. B. bei der Murexidreaktion (Coffein. Theobromin), machte sich störend bemerkbar, daß längere Zeit aufbewahrtes Chlorwasser wegen seiner Zersetzung die gewünschte Reaktion nicht gab. Aus diesem Grunde wurde z. B. geraten, die Murexidreaktion mit Kaliumchlorat und Salzsäure an Stelle von Chlorwasser auszuführen.

Eine Lösung von Chlor in Wasser enthält neben Chlor noch Salzsäure und unterchlorige Säure im Gleichgewicht:



$$Cl_2 + H_2O \rightleftarrows H^{\cdot} + Cl' + ClOH.$$

Die unterchlorige Säure ist eine sehr schwache Säure. Sie ist etwa sechsmal schwächer als Kohlensäure, ihre elektrolytische Dissoziationskonstante beträgt etwa $K = 4.7 \cdot 10^{-8}$[36]), so daß ihre

[35]) Dieser Forderung genügen allerdings nur verhältnismäßig wenige der zur Zeit im Handel erhältlichen Präparate.

[36]) J. Sand, Zeitschr. f. physik. Chem. 48, 610 (1904)

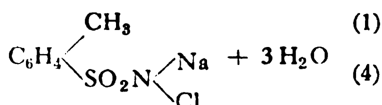
Dissoziation hier nicht in Frage kommt. Die unterchlorige Säure zerfällt besonders unter der Einwirkung des Lichtes in Salzsäure und Sauerstoff, so daß die obige Reaktion von links nach rechts fortschreitet, bis schließlich nur noch Salzsäure in der Lösung vorhanden ist. Aber auch bei Lichtabschluß ist die Zersetzung des Chlorwassers auf die Dauer nicht zu vermeiden. Wegen dieser geringen Beständigkeit und der Notwendigkeit, das Chlorwasser von Zeit zu Zeit neu herzustellen, wurde es in der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches als Reagens durch Chloraminlösung, Bromwasser und Wasserstoffsuperoxydlösung ersetzt. Man verwendet:

Wasserstoffsuperoxydlösung bei der Identitätsprüfung von Coffein, Theobromin und Theophyllin,

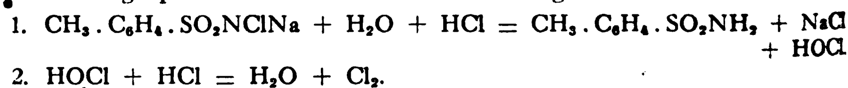
Bromwasser bei Chininsulfat, Chininhydrochlorid, Chinarinde und anderen Chininpräparaten,

Chloraminlösung zum Nachweis von Jodiden, Bromiden und β-Naphthol.

Das Chloramin, das neu in das Arzneibuch aufgenommen wurde, wird aus dem bei der Darstellung von o-Benzoesäuresulfinid (Saccharin) als Nebenprodukt anfallenden p-Toluolsulfamid durch Chlorierung gewonnen. Es ist ein weißes oder höchstens schwach gelbliches, kristallinisches, in Wasser mit schwach alkalischer Reaktion leicht lösliches Pulver von der Formel:



Die oxydierende Wirkung des Chloramins, auf die es bei den Identitätsreaktioen lediglich ankommt, beruht darauf, daß in angesäuerter wässeriger Lösung unterchlorige Säure und aus dieser Chlor abgespalten wird nach den Gleichungen:



1. $CH_3.C_6H_4.SO_2NClNa + H_2O + HCl = CH_3.C_6H_4.SO_2NH_2 + NaCl + HOCl$

2. $HOCl + HCl = H_2O + Cl_2$.

Die mit Chloraminlösung an Stelle von Chlorwasser bei einigen Jodiden und Bromiden ausgeführten Identitätsreaktionen führten zu günstigen Ergebnissen. In Tabelle 12 sind einige solche Versuche zusammengestellt.

Tabelle 11.

Nachweis von Jodiden und Bromiden mittels Chloraminlösung.

Versuchsanordnung: Die zu untersuchende Lösung des Jodids bzw. Bromids wurde mit Chloroform und Salzsäure und nach dem Umschütteln mit Chloraminlösung (1 + 19) versetzt. Eine vorübergehend auftretende weiße Fällung von p-Toluolsulfamid stört die Beobachtung nicht.

Angewandte Konzentration und Menge der Kaliumjodidlösung %KJ	ccm	Kaliumbromidlösg. %KBr	ccm	Zugesetzte Menge verdünnter Salzsäure ccm	Zugesetzte Menge Chloraminlösung (1+19)	Farbe der Chloroformschicht
0.1	4	—	—	4	1—2 Tropfen	violett
					3—4 Tropfen	schwach violett
					5 Tropfen	farblos
1	4	—	—	4	0,1—1 ccm	violett
					2 ccm	schwach violett
					3 ccm	farblos
—	—	0.1	4	4	2 Tropfen	braun
					4 Tropfen	gelb
					5 Tropfen	gelb
—	—	1	4	4	0,2—2 ccm	braun
					3 ccm	hellbraun
					6 ccm	gelb
0.1	1	1	3	4	1 Tropfen	violett
					2 Tropfen	farblos
					3 Tropfen	gelb
					4 Tropfen	braun
1	1	1	1	4	0,1—0,6 ccm	violett
					0,7 ccm	schwächer violett
					0,8 ccm	farblos
					0,9 ccm	braun
					2 ccm	weingelb
0.1	1	0.1	1	4	1 Tropfen	violett
					2 Tropfen	farblos
					3 Tropfen	braun
					4 Tropfen	weingelb
1	3	0.1	1	4	0,5—1,6 ccm	violett
					1,7 ccm	farblos
					1,8 ccm	gelb
					1,9 ccm	hellgelb

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Chloraminlösung nicht nur zur Identifizierung von Jodiden und Bromiden, sondern auch zum Nachweis von Jodiden und Bromiden nebeneinander benuzt werden kann.

Nach unseren Erfahrungen ist in der qualitativen Analyse der höhere und definierte Oxydationswert (etwa 1,25 % Chlor entsprechend bei Verwendung einer 5%igen Chloraminlösung) besonders dann von Vorteil, wenn die zu untersuchende Lösung reduzierende Stoffe, wie zum Beispiel Rhodanide und Thiosulfate, in größerer Menge enthält, die ebenfalls Chlor verbrauchen.

Es sei noch bemerkt, daß Chloraminlösungen nach Untersuchungen von A. Noll[37]) vorteilhaft auch als Ersatz für Jod-

[37]) A. Noll, Chem.-Ztg .1924, S. 845.

lösungen in der Maßanalyse verwendet werden können. Es zeigte sich, daß man mit Chloramin durch Auflösen in Wasser $n/_{10}$ Lösungen herstellen kann, die, in dunkler Flasche aufbewahrt, genügend haltbar sind, um die $n/_{10}$ Jod-Jodkaliumlösung in mancher Hinsicht zu ersetzen.

11. Prüfung auf die Verunreinigung mit Eisenverbindungen.

Nach der Vorschrift der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches für die Prüfung auf die Verunreinigung mit Eisenverbindungen sollen im allgemeinen 20 ccm der zu untersuchenden Lösung „durch 0,5 ccm Kaliumferrocyanidlösung nicht sofort gebläut werden". Diese Reaktion fällt jedoch nur dann positiv aus, wenn die Lösung deutlich sauer reagiert, weil bei niedrigeren Wasserstoffion-Konzentrationen das nachzuweisende Ferrisalz weitgehend hydrolysiert ist und sich so dem Nachweis mittels Kaliumferrocyanidlösung entziehen kann. Infolgedessen ist nach den Vorschriften in der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches im allgemeinen mit einigen Tropfen Salzsäure anzusäuern. Es ist ferner zu bemerken, daß zur Prüfung 5 ccm der zu unterscuchenden Lösung genügen.

12. Prüfung auf die Verunreinigung mit Calcium- und Magnesiumsalzen.

Nach der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches wird eine Verunreinigung mit Magnesiumsalzen durch die auf Zusatz von Ammoniak und Natriumphosphatlösung auftretende Fällung von Magnesiumammoniumphosphat erkannt, während Calciumsalze durch den auf Zusatz von Ammoniumoxalat entstehenden Niederschlag von Calciumoxalat nachgewiesen werden. Hierzu ist zu bemerken, daß auch Calciumsalze auf Zusatz von Ammoniak und Natriumphosphat eine Fällung geben. Diese Prüfung läßt also sowohl Calcium- wie Magnesiumsalze erkennen. Eine besondere Prüfung auf Calciumsalze erübrigt sich somit, da das Filtrat einer mit Ammoniak und Natriumphosphat im Überschuß gefällten Calciumsalzlösung durch Ammoniumoxalatlösung nicht verändert wird. Hierdurch wird nachgewiesen, daß letztere Reaktion die erstere an Schärfe nicht übertrifft. Gemäß den allgemeinen Richtlinien, betreffend Zeit- und Materialersparnis, wurde daher in der 6. Ausgabe die Prüfung auf Calciumsalze mit derjenigen auf Magnesiumsalze vereinigt.

13. Prüfung auf die Verunreinigung mit Kaliumsalzen.

In der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches wurde zur Prüfung von Natriumsalzen auf die Verunreinigung mit Kaliumsalzen die Flammenfärbungsprobe benuzt. Es wurde verlangt, daß bei der Beobachtung der Flammenfärbung durch ein Kobaltglas keine dauernde Rotfärbung eintritt. Dieses Verfahren hat u. a. folgende Mängel:

1. Die Intensität der Färbung hängt von der Menge des in die Flamme gebrachten Salzes sowie von der Art des Erhitzens ab.

2. Die beobachtete Flammenfärbung und besonders ihre Dauer ändert sich mit der Dicke und Beschaffenheit des benutzten Kobaltglases.

Es ist praktisch unmöglich, durch Festlegung der Versuchsbedingungen die Erkennung eines bestimmten Kaliumgehaltes zu gewährleisten. Aus diesen Gründen kam die wenig exakte und dem subjektiven Empfinden des Beobachters einen weiten Spielraum lassende Flammenfärbungsmethode für die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches nicht mehr in Betracht. Die zur Identitätsprüfung von Kaliumsalzen angewandte Reaktion mittels Weinsäurelösung, die nach L. W. Winkler[38]) sicherer mit zerriebener fester Weinsäure ausgeführt wird, ist ungeeignet, da sie zu wenig empfindlich ist. Als gut geeignet erwies sich die Prüfungsmethode mittels Natriumkobaltinitrit $[Co(NO_2)_6]Na_3$, das aus neutraler oder schwach saurer Lösung bei Gegegwart von Kalium-Ion gelbes kristallinisches Kaliumnatriumkobaltinitrit fällt[39]). Da dieses Verfahren leicht ausführbar und genügend empfindlich ist, wurde es nach dem Vorschlag von H. Thoms in die 6. Ausgabe aufgenommen. Die Empfindlichkeit der Methode geht aus einigen Versuchen hervor, die in der Tabelle 11 zusammengestellt sind.

Tabelle 12.

Kaliumnachweis in Natriumsalzen mittels Natriumkobaltinitritlösung.

Versuchsanordnung: Lösungen von 0,3 g (bei Natriumphosphat 0,5 g) Natriumsalz in 10 ccm Wasser wurden mit steigenden Mengen $n/_{10}$ Kaliumbromidlösung gemischt und mit je 2 ccm Natriumkobaltinitritlösung (1 + 9) versetzt.

Zugesetzte Menge v. Kaliumbromid		Beobachtete Reaktion	Bemerkung
$n/_{10}$ KBr ccm	entsprechend % Kalium in Natriumsalz		
I. Natriumbromid + Kaliumbromidlösung.			
—	—	—	nach 24 Stunden Spur Bodensatz
0.2	0.26	—	nach 24 Stunden Bodensatz
0.3	0 39	—	
0.4	0.52	Spur Trübung	
0.5	0.65	Trübung	
0.6	0.78	starke Trübung	

[38]) L. W. Winkler, Zeitschr. f. angew. Chemie, 1913, S. 208.

[39]) E. Biilmann, Zeitschr. f. analyt. Chem. 39, 284 (1900).

Zugesetzte Menge v. Kaliumbromid		Beobachtete Reaktion	Bemerkung
$n/_{10}$ KBr ccm	entsprechend % Kalium in Natriumsalz		
II. Natriumchlorid + Kaliumbromidlösung.			
—	—	—	nach 24 Stunden Spur Bodensatz
0.2	0.26	—	nach 24 Stunden Bodensatz
0.3	0.39	—	
0.4	0.52	Spur Trübung	
0.5	0.65	Trübung	
0.6	0.78	starke Trübung	
III. Natriumbicarbonat + Kaliumbromidlösung.			
—	—	—	nach 48 Stunden Spur Bodensatz
0.3	0.39	—	nach 48 Stunden Bodensatz
0.4	0.52	—	
0.5	0.65	Spur Trübung	
0.6	0.78	Trübung	
0.7	0.91	starke Trübung	
IV. Natriumphosphat + Kaliumbromidlösung.			
—	—	—	nach 1 Stunde unverändert
0.3	0.23	—	nach 24 Stunden in allen Gläsern dicke flockige Niederschläge
0.4	0.31	Spur Trübung	
0.5	0.39	Trübung	
0.6	0.47	starke Trübung	
0.7	0.54	"	
V. Natriumnitrat + Kaliumbromidlösung.			
—	—	—	nach 48 Stunden Spur Bodensatz
0.3	0.39	—	nach 48 Stunden steigende Mengen Bodensatz
0.4	0.52	Spur Trübung	
0.5	0.65	Trübung	
0.6	0.78	starke Trübung	
VI. Natriumjodid + Kaliumbromidlösung.			
—	—	—	nach 48 Stunden unverändert
0.4	0.52	—	nach 48 Stunden steigende Mengen Bodensatz
0.5	0.65	Spur Trübung	
0.6	0.78	Trübung	
0.7	0.91	starke Trübung	

Da bei den in Frage kommenden Natriumsalzen: Natriumbicarbonat, Natriumbromid, Natriumchlorid, Natriumjodid und Natriumnitrat, ein Gehalt von etwa 0,5 bis 0,7 % Kalium als zulässig anzusehen ist, wurde die Konzentration der Lösung des zu prüfenden

Salzes so gewählt (0,3 g in 10 ccm), daß die Natriumsalzlösung bei einem Gehalt von etwa 0.6% Kalium innerhalb zwei Minuten auf Zusatz von 2 ccm Natriumkobaltinitritlösung (1 + 9) keine Trübung zeigt. Nur bei Natriumphosphat ist wegen des großen Kristallwassergehaltes ein geringerer Höchstgehalt an Kalium (etwa 0,4%) festgesetzt worden. Dementsprechend wird die Lösung von 0,5 g Natriumphosphat in 10 ccm Wasser verwendet.

Hinsichtlich der Natriumkobaltinitritlösung ist zu bemerken, daß sie wenig haltbar und deshalb bei Bedarf frisch zu bereiten ist. Sie läßt sich nicht in alkalischer und stärker saurer Lösung verwenden. Aus diesem Grunde kann die Gegenwart von Phosphaten störend wirken. Zwar bleibt die kalte Lösung des sekundären Natriumphosphates bei Abwesenheit unzulässig großer Mengen von Kaliumsalzen in der oben angegebenen Zeit klar, in der warmen Lösung oder bei längerem Stehen der kalten, mit dem Reagens versetzten Lösung aber scheiden sich wegen der schwach alkalischen Reaktion des sekundären Natriumphosphates bald Flocken in erheblicher Menge aus. Um jede Unsicherheit über den Ausfall der Reaktion auszuschließen, ist bei der Prüfung von Natriumphosphat und Natriumbicarbonat mit verdünnter Essigsäure anzusäuern.

14. Änderung und Neuaufnahme von gewichtsanalytischen Verfahren.

Für die neuaufgenommenen Wismutpräparate Wismutbitannat und basisches Wismutsalicylat kann im wesentlichen die gleiche Methode zur Gehaltsbestimmung benutzt werden wie für Wismutnitrat in der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches (Veraschen und Glühen, bis der Rückstand die Zusammensetzung Bi_2O_3 hat). Bei Tribromphenolwismut muß ein etwas abweichender Weg eingeschlagen werden, da dieser Stoff beim Veraschen leicht verpufft. Das Tribromphenolwismut wird zunächst in einem Scheidetrichter durch Salpetersäure in Wismutnitrat und Tribromphenol zersetzt und letzteres in Äther gelöst. Die salpetersaure Lösung von Wismutnitrat läßt man in einen Porzellantiegel abfließen, spült mit Salpetersäure nach und wandelt das Wismutnitrat durch Glühen in Wismutoxyd um. Für Wismutoxyjodidgallat ist keine Wismutbestimmung, sondern lediglich eine argentometrische Bestimmung des Jodgehaltes (vgl. 15. Änderung und Neuaufnahme von maßanalytischen Verfahren. c) Fällungsanalysen) in die 6. Ausgabe aufgenommen worden, da diese der Eigenart des Präparates mehr Rechnung trägt.

Die gewichtsanalytische Aluminiumbestimmung der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches für Aluminiumacetatlösung ist recht langwierig, da sich das gefällte Aluminiumhydroxyd häufig schlecht filtrieren läßt. Da eine einfache und einwandfreie titrimetrische Methode zur Zeit nicht bekannt ist, wurde die gewichtsanalytische Gehaltsbestimmung in der 6. Ausgabe beibehalten, und es wurden lediglich einige Verbesserungen angebracht. Es ist zunächst vorteilhaft, mit der Menge des Niederschlags so weit herunterzugehen, als es die erforderliche Genauigkeit der Bestimmung erlaubt. In der

6. Ausgabe werden daher nur 5 g (im DAB. 5: 10 g) Aluminiumacetatlösung zur Analyse benutzt. Gegebenenfalls könnte man sogar mit noch weniger auskommen. Um ein möglichst leicht filtrierbares Aluminiumhydroxyd zu erhalten, wurde die von Th. Sabalitschka, H. Niesemann und G. Reichel[40]) für die Fällung des Aluminiumhydroxyds ausgearbeitete Vorschrift in die 6. Ausgabe übernommen, die sich bei der Nachprüfung gut bewährte.

15. Änderung und Neuaufnahme von maßanalytischen Verfahren.

Da es in manchen Fällen sehr schwierig ist, genau die für die Gehaltsbestimmung vorgeschriebene Menge (a g) abzuwägen, wurde in diesen Fällen folgende Fassung in die 6. Ausgabe aufgenommen: „Etwa a g werden genau gewogen .... Für je a g müssen .... ccm Titrierflüssigkeit verbraucht werden." Ähnlich wird bei der Bestimmung der Kennzahlen der Fette und Öle verfahren. Auch in der 9. und 10. Ausgabe (1916 bzw. 1926) des Arzneibuches der Vereinigten Staaten von Amerika sind die Vorschriften ganz allgemein in diesem Sinne abgefaßt. Da die Abwägung der genau vorgeschriebenen Mengen im allgemeinen langwieriger ist als die genaue Wägung der ungefähren Mengen mit nachfolgender Berechnung, ist letzteres Verfahren vorzuziehen und dürfte in vielen Fällen auch dann zu empfehlen sein, wenn der Text der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches dies nicht ausdrücklich vorschreibt.

Im einzelnen seien folgende Verfahren erläutert:

a) Acidimetrie und Alkalimetrie.

Da Weinstein von verschiedenem Gehalt im Handel vorkommt, ist eine acidimetrische Gehaltsbestimmung in das Deutsche Arzneibuch aufgenommen worden.

Die für das neu aufgenommene Präparat glycerinphosphorsaures Calcium [$CH_2OH . CHOH . CH_2(OPO_3Ca) + 2H_2O$] vorgeschriebene alkalimetrische Gehaltsbestimmung beruht darauf, daß die Wasserstoffion-Konzentration der sekundären Salze der Glycerinphosphorsäure etwa dem Umschlagsintervall des Phenolphthaleins, die Wasserstoffion-Konzentration der primären Salze dagegen demjenigen des Methylorange entspricht, analog wie bei der Phosphorsäure selbst. Infolgedessen wird zur Titration einer Grammmolekel glycerinphosphorsauren Calciums bis zum Farbumschlag von Methylorange ein Äquivalent Säure und zur Titration dieser Lösung bis zum Farbumschlag des Phenolphthaleins ein Äquivalent Base verbraucht.

Das neu aufgenommene Präparat Calciumlactat von der Formel $[CH_3 . CH(OH) . CO_2]_2Ca + 5H_2O$ wird einmal durch Trocknen bei 100° auf einen unzulässig hohen Wassergehalt geprüft. Weiterhin werden 0,5 g des bei 100° getrockneten Salzes verascht und geglüht, bis alles Salz in Calciumcarbonat beziehungsweise Calciumoxyd über-

---

[40]) Apoth.-Ztg. 40, 237 (1925).

gegangen ist. Der Rückstand wird in überschüssiger n/10 Salzsäure gelöst und mit n/10 Kalilauge (Methylorange als Indikator) zurücktitriert und darauf der Gehalt an Calcium berechnet.

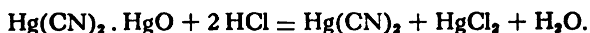
Von E. Rupp und seinen Mitarbeitern sind schon vor längerer Zeit acidimetrisch-alkalimetrische Verfahren zur Prüfung von Quecksilberpräparaten angegeben worden, die auf der stark ausgeprägten Neigung des Mercuriions zur Komplexbildung beruhen. Nach dem von E. Rupp und F. Lehmann[41]) für weißes Quecksilberpräcipitat (NH_2HgCl) angegebenen Verfahren wird das zu untersuchende Präparat in Kaliumjodidlösung gelöst:



$$NH_2HgCl + 4\,KJ + H_2O = K_2HgJ_4 + KCl + NH_3 + KOH$$

und die Alkalität der Lösung durch Titration mit Salzsäure ermittelt (Methylorange als Indikator). Zwei Äquivalente Säure entsprechen einer Grammolekel weißen Quecksilberpräcipitates.

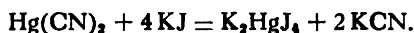
Das in die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches neu aufgenommene Präparat Quecksilberoxycyanid ist ein Gemisch von etwa 34% Quecksilberoxycyanid $Hg(CN)_2 . HgO$ und etwa 66% Quecksilbercyanid $Hg(CN)_2$. Zur Prüfung seiner Zusammensetzung wird zunächst die Oxydkomponente durch Titration mit Salzsäure (Methylorange als Indikator) nach dem erstmalig von K. Holdermann[42]) angegebenen Verfahren bestimmt.



$$Hg(CN)_2 . HgO + 2\,HCl = Hg(CN)_2 + HgCl_2 + H_2O.$$

Um die Hydrolyse des entstehenden Quecksilberchlorids zurückzudrängen, ist der Zusatz eines Chlorids (NaCl) zu empfehlen.

Auch das als Quecksilbercyanid gebundene Quecksilber läßt sich nach E. Rupp[43]) alkalimetrisch bestimmen. Hierzu versetzt man die Lösung mit Kaliumjodid, das sich mit dem nur äußerst wenig dissoziierten Quecksilbercyanid in folgender Weise umsetzt:



$$Hg(CN)_2 + 4\,KJ = K_2HgJ_4 + 2\,KCN.$$

Das entstehende Kaliumcyanid läßt sich ähnlich wie die Salze anderer schwacher Säuren, zum Beispiel Carbonate, Bicarbonate, durch Titration mit Salzsäure bestimmen (Methylorange als Indikator).

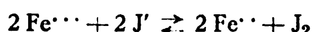
Dieses einfache Verfahren läßt sich auf die gleichfalls neu aufgenommenen Quecksilberoxycyanidpastillen nicht ohne weiteres übertragen, da diese neben Quecksilberoxycyanid noch Natriumbicarbonat enthalten, das gleichfalls Säure verbraucht. Nach dem Vorschlag von E. Rupp[44]) wird die Lösung zunächst neutralisiert (Methylorange als Indikator) und darauf die Cyanidkomponente wie beim Quecksilberoxycyanid nach Zusatz von Kaliumjodid durch Titration mit Salzsäure bestimmt. Die Bestimmung des Gesamtquecksilbers erfolgt auf jodometrischem Wege (vgl. S. 52).

---

[41]) Pharm. Ztg. 52, 1014 (1907).
[42]) Archiv d. Pharm. 243, 600 (1905).
[43]) Pharm. Ztg. 53, 468 (1908).
[44]) Archiv d. Pharm. 246, 467 (1908).

b) Jodometrie und Oxydimetrie.

Da die der jodometrischen Eisenbestimmung zugrunde liegende Reaktion:



$$2\,Fe^{\cdot\cdot\cdot} + 2\,J' \rightleftarrows 2\,Fe^{\cdot\cdot} + J_2$$

merklich umkehrbar ist, muß bei diesen Bestimmungen ein erheblicher Überschuß an Kaliumjodid zugegen sein. Bei den Gehaltsbestimmungen verschiedener Präparate nach der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches war der Überschuß an Kaliumjodid nach R. Weinland[45]) u. a. zu gering bemessen. Um den Verbrauch an Kaliumjodid möglichst sparsam zu gestalten, wurden daher die zu analysierenden Stoffmengen zum Teil erheblich herabgesetzt. Eine geringere Genauigkeit dürfte damit kaum verbunden sein, da bei diesen Bestimmungen die $n/_{10}$ Natriumthiosulfatlösung aus einer Feinbürette zuzugeben ist.

Die bei anderen organischen Eisenpräparaten übliche titrimetrische Bestimmung — Oxydation des Ferrosalzes zum Ferrisalz durch Kaliumpermanganat, dessen Überschuß durch Weinsäure beseitigt wird, und jodometrische Bestimmung des Ferrisalzes — läßt sich beim Ferrolactat nicht anwenden, weil bei der Reduktion des Kaliumpermanganats durch Milchsäure Mangandioxyd entsteht, das durch den Zusatz von Weinsäure sich nur schwer entfernen läßt. Nach F. Lehmann[46]) kann man Wasserstoffsuperoxydlösung an Stelle von Kaliumpermanganat verwenden; der Überschuß wird durch kurzes Aufkochen zersetzt. Deshalb wurde die gewichtsanalytische Gewichtsbestimmung der 5. Ausgabe (Bestimmung des Veraschungsrückstandes) durch die jodometrische Eisenbestimmung nach F. Lehmann ersetzt.

Bei den in die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches neu aufgenommenen Präparaten konzentrierte Wasserstoffsuperoxydlösung (30% H_2O_2) und Magnesiumsuperoxyd wird der Gehalt jodometrisch ermittelt, in analoger Weise wie bisher schon bei Wasserstoffsuperoxydlösung (3% H_2O_2).

Da von verschiedenen Seiten der Wunsch nach einer Methode zur Gehaltsbestimmung von Natriumnitrit geäußert worden war, wurde ein oxydimetrisch-jodometrisches Verfahren in das Deutsche Arzneibuch aufgenommen[47]). Die zu untersuchende Natriumnitritlösung läßt man in überschüssige angesäuerte $n/_{10}$ Kaliumpermanganatlösung eintropfen. Hierbei wird das Natriumnitrit zu Natriumnitrat oxydiert:



$$5\,NaNO_2 + 3\,H_2SO_4 + 2\,KMnO_4 = 5\,NaNO_3 + K_2SO_4 + 2\,MnSO_4 + 3\,H_2O$$

Wesentlich ist, daß beim Eintropfen der Natriumnitritlösung stets Kaliumpermanganat im Überschuß vorhanden ist, d. h. es ist gut umzuschwenken, da sonst die salpetrige Säure anderweitigen Umsetzungen

---

[45]) R. Weinland, Anleitung für das Praktikum in der Maßanalyse und den maßanalytischen Bestimmungen des Deutschen Arzneibuches V, 4. Auflage, Stuttgart, 1923, S. 129.

[46]) Apoth.-Ztg. 26, 125 (1911).

[47]) F. Raschig, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 38, 3911 (1905).

unterliegt. Der Überschuß an Kaliumpermanganat wird durch Kaliumjodid reduziert und das frei gemachte Jod mit Thiosulfat zurückgemessen. Nach der obigen Umsetzungsgleichung werden für 1 Gramm-Molekel Natriumnitrit 2 Oxydationsäquivalente verbraucht, so daß 1 ccm $n/_{10}$ Kaliumpermanganatlösung 0.003451 g Natriumnitrit entspricht.

Zur Bestimmung des Quecksilbers in Quecksilberoxycyanidpastillen wird das jodometrische Verfahren von E. Rupp[48]) benutzt (Reduktion mit alkalischer Formaldehydlösung zu elementarem Quecksilber, Auflösung in $n/_{10}$ Jodlösung, Rücktitration des überschüssigen Jods mit $n/_{10}$ Natriumthiosulfatlösung). Daneben ist die von F. Feit[49]) angegebene jodometrische Methode zur Bestimmung des Quecksilbers in chloridhaltiger Lösung in die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches aufgenommen worden. Dieses Verfahren gelangt bei der Gehaltsbestimmung von Sublimatpastillen sowie bei der Wertbestimmung von medizinischer Kohle (Ermittlung der unter bestimmten Bedingungen adsorbierten Quecksilberchloridmenge) zur Anwendung. Das Quecksilberchlorid wird durch kurzes Aufkochen mit $n/_{10}$ Natriumarsenitlösung in bicarbonathaltiger Lösung zu Quecksilber reduziert; der Überschuß an arseniger Säure wird sodann durch Titration mit $n/_{10}$ Jodlösung ermittelt.

c) Fällungsanalysen.

Bei der Gehaltsbestimmung von Ammoniumbromid, Kaliumbromid und Natriumbromid durch die argentometrische Titration nach Mohr wurde schon in der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches besonderer Wert auf die Erkennung eines zu großen Gehaltes an Chloriden gelegt, der sich durch einen Mehrverbrauch an $n/_{10}$ Silbernitratlösung zu erkennen gibt[50]). Der Sinn dieser Prüfung ist in der 6. Ausgabe durch die ausführlichere Fassung klarer zum Ausdruck gebracht; z. B. heißt es beim Kaliumbromid:

Etwa 0.4 g des bei 100° getrockneten Kaliumbromids werden genau gewogen und in 20 ccm Wasser gelöst. Diese Lösung darf nach Zusatz einiger Tropfen Kaliumchromatlösung für je 0.4 g Kaliumbromid höchstens 33.9 ccm $n/_{10}$ Silbernitratlösung bis zum Farbumschlage verbrauchen, was einem Höchstgehalte von 1.5% Kaliumchlorid entspricht (1 ccm $n/_{10}$ Silbernitratlösung = 0.011902 g Kaliumbromid = 0.007456 g Kaliumchlorid, Kaliumchromat als Indikator; je 0.2 ccm $n/_{10}$ Silbernitratlösung, die über den für reines Kaliumbromid zu berechnenden Wert von 33.6 ccm hinausgehen, entsprechen 1% Kaliumchlorid, wenn sonstige Verunreinigungen fehlen).

Für das in die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches neu aufgenommene Präparat Wismutoxyjodidgallat von der Formel $C_6H_2(OH)_3 . CO_2Bi(OH)J$ [1, 2, 3, 5] wird zur Prüfung des festgesetzten Mindestgehaltes von 20% Jod eine argentometrische Halogentitration nach Volhard vorgeschrieben.

---

48) E. Rupp, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 39, 3702 (1906).

49) F. Feit, Zeitschr. f. analyt. Chem. 28, 314 (1889); vgl. ferner F. von Bruchhausen und E. Hanzlik, Apoth.-Ztg. 40, 1115 (1925).

50) Vgl. auch R. Weinland, Anleitung für das Praktikum in der Maßanalyse und den maßanalytischen Bestimmungen des Deutschen Arzneibuches V, 4. Auflage, Stuttgart 1923, S. 171.

Nach der 5. Ausgabe soll zur Gehaltsbestimmung von salpeterhaltigem Silbernitrat ein Überschuß an n/10 Natriumchloridlösung zugegeben werden, der dann mit n/10 Silbernitratlösung zurücktitriert wird. Einfacher jedoch ist es, in saurer Lösung das Silber mit n/10 Ammoniumrhodanidlösung nach Volhard zu titrieren (Ferriammonsulfat als Indikator). Die gleiche Methode wurde für die Gehaltsbestimmung von Silbernitrat in die 6. Ausgabe aufgenommen.

Zur Bestimmung des Silbergehaltes von Albumosesilber soll nach der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches die organische Substanz durch Veraschen zerstört werden. Der Rückstand wird in Salpetersäure gelöst, die dabei entstehende salpetrige Säure durch Erhitzen entfernt und das Silber mit n/10 Ammoniumrhodanidlösung titriert. In die 6. Ausgabe wurde eine einfachere von F. Marschner[51]) und F. Lehmann[52]) ausgearbeitete Methode aufgenommen. Die organische Substanz wird durch Erwärmen mit Kaliumpermanganat in stark schwefelsaurer Lösung zerstört, der Überschuß an Kaliumpermanganat durch Ferrosulfat reduziert und sodann das Silber mit n/10 Ammoniumrhodanidlösung titriert. Es sei noch bemerkt, daß nach der 6. Ausgabe das Präparat ohne vorherige Trocknung zur Analyse benutzt wird, während es nach der 5. Ausgabe vorher bei 80° zu trocknen war. Diese Vorschrift bedeutete aber geradezu eine Prämie auf hohen Wassergehalt, der auch in Interesse der Haltbarkeit des Präparates zu verwerfen ist[53]).

Für kolloides Silber war in der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches ein Mindestgehalt an Silber nicht vorgeschrieben. Da jedoch wiederholt in der pharmazeutischen Fachpresse darauf aufmerksam gemacht wurde, daß die Zusammensetzung der Präparate sehr ungleichmäßig sei, ist in der 6. Ausgabe ein Mindestgehalt von 70% Silber festgesetzt worden. Die analytische Methode ist ebenso wie bei dem neuaufgenommenen Präparat Albargin (E. W.) (Gelatosesilber) die gleiche wie beim Albumosesilber.

Zur Prüfung auf fremde Metalle wurde das Quecksilber nach der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches verdampft. Da dieses Verfahren wegen der großen Giftigkeit der Quecksilberdämpfe im Apothekenlaboratorium nicht ohne weiteres durchführbar ist, wurde die Forderung der rückstandslosen Verflüchtigung gestrichen und an ihre Stelle in die 6. Ausgabe eine Gehaltsbestimmung aufgenommen. Das Quecksilber wird in Salpetersäure gelöst, durch Zusatz von Kaliumpermanganat das etwa noch vorhandene Mercurosalz sowie die gebildete salpetrige Säure oxydiert, der Überschuß des Oxydationsmittels durch Ferrosulfat reduziert und das vorhandene Mercurisalz mit n/10 Ammoniumrhodanidlösung titriert (Ferriammonsulfat als Indikator)[54]).

---

[51]) Apotheker-Zeitung 27, 887 (1912).

[52]) Archiv der Pharmazie 252, 9 (1914).

[53]) E. Rupp, Apotheker-Zeitung 28, 117 (1913).

[54]) Vergleiche J. Herzog und A. Hanner, Die physikalischen und chemischen Prüfungsmethoden des Deutschen Arzneibuches, 5. Ausgabe. 2. Auflage, Berlin 1924, Seite 240.

Die Gehaltsbestimmung der Anhydrohydroxymercuri-salicylsäure (im D.A.B. 5 als Mercurisalicylsäure bezeichnet) erfolgte bisher jodometrisch. Da die Zusammensetzung der handelsüblichen Präparate wechselt, liefert diese Methode jedoch keine eindeutigen Resultate[55]). Es wurde deshalb in die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches eine Gesamtquecksilberbestimmung nach Zerstörung des organischen Komplexes aufgenommen. Hierzu dient nach E. Rupp und K. Kropat[56]) am besten Kaliumpermanganat in stark schwefelsaurer Lösung.

16. Ammoniumcarbonat.

In der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches wurde mit Ammoniumcarbonat die Kohlensäure-Ammoniak-Verbindung bezeichnet, deren Zusammensetzung ungefähr der Formel $NH_4HCO_3 . NH_2CO_2NH_4$ entspricht. Die Kohlensäure-Ammoniak-Verbindungen: Ammoniumbicarbonat, Ammoniumcarbonat DAB. 5 und Ammoniumcarbaminat unterscheiden sich in der Zusammensetzung vor allem durch den Gehalt an Ammoniak (etwa 21.5, 30 und 43.6%), während der Gehalt an Kohlendioxyd nur geringe Unterschiede aufweist (55.7, 56.0 und 56.4%). Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß der Ammoniakgehalt des nach dem in alter Zeit üblichen Verfahren durch trockene Destillation von Hirschhorn und anderen Hornarten hergestellten Präparates (Hirschhornsalz) je nach der Art der Resublimation und der Menge des dabei zugesetzten Wassers erheblich schwankt. Er liegt, wie neuerdings angestellte Versuche ergeben haben[57]), innerhalb der Grenzen von etwa 27 und 36%. Auch das fabrikmäßig durch Sublimation von Ammoniumsulfat bzw. Ammoniumchlorid mit Calciumcarbonat erhaltene Ammoniumcarbonat wechselt in der Zusammensetzung.

Der weitaus größte Teil des Ammoniumcarbonats findet als Teiglockerungsmittel beim Backen Verwendung. Über die Faktoren, die für die teiglockernde Wirkung in Betracht kommen, ist man nur mangelhaft unterrichtet; so gingen besonders über die Rolle, die das bei der Backtemperatur abgespaltene Ammoniakgas spielt, die Meinungen vielfach auseinander. Unlängst wurde von Th. Paul, M. Landauer und F. Krüger durch Versuche nachgewiesen, daß im wesentlichen das Kohlendioxyd teiglockernd wirkt, während dem Ammoniakgas unter den Bedingungen des Backprozesses sogar eine hemmende Wirkung zuzukommen scheint. Vergleichende Backversuche mit dem durch trockene Destillation von Hirschhorn hergestellten „Hirschhornsalz", Ammoniumcarbonat D.A.B. 5, Ammoniumcarbaminat und Ammoniumbicarbonat zeigten, daß letzteres in

---

[55]) R. Brieger, Archiv der Pharmazie 250, 67 (1912). — E. Rupp und K. Kropat, Apotheker-Zeitung 27, 377 (1912). — J. Gadamer, Archiv der Pharmazie 256, 263 (1918).

[56]) loc. cit.

[57]) F. Krüger, Untersuchungen über „Hirschhornsalz" und die thermische Dissoziation des Ammoniumbicarbonats mit besonderer Berücksichtigung der Verwendung dieser Salze als Triebmittel beim Backen. Dissertation, München 1923.

backtechnischer Hinsicht sich zur Herstellung von Gebäcken am besten eignet. Hierzu kommt, daß das Ammoniumbicarbonat beständiger ist als die anderen Präparate, die leicht Ammoniak verlieren. Es kann auch in feingepulverter Form längere Zeit aufbewahrt werden, ohne daß es seine Zusammensetzung wesentlich ändert. Außerdem ermöglicht es wegen seines geringeren Gehaltes an Ammoniak eine Ersparnis an Stickstoff, was in volkswirtschaftlicher Hinsicht bei dem großen Verbrauch nicht ohne Bedeutung ist[58]).

Infolge dieser Vorzüge wird in der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches unter der Bezeichnung „Ammoniumcarbonat" neben dem Ammoniumcarbonat der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches auch das Ammoniumbicarbonat zugelassen. Es wird vorgeschrieben: „Ammoniumcarbonat hat wechselnde Zusammensetzung. Es besteht entweder aus Ammoniumbicarbonat oder einem wechselnden Gemisch von Ammoniumbicarbonat und Ammoniumcarbaminat, entsprechend einem Gehalt an Ammoniak von etwa 21—33%".

Hinsichtlich der Bezeichnung „Hirschhornsalz" sei folgendes bemerkt. Das durch die trockene Destillation von Hirschhorn hergestellte „Hirschhornsalz" weist, wie vorstehend ausgeführt wurde, in seiner chemischen Zusammensetzung sehr erhebliche Unterschiede auf. Infolgedessen wurde im Laufe der Zeit der Name „Hirschhornsalz" mit vollem Recht auch für diejenigen Präparate gebraucht, die nach anderen Verfahren hergestellt waren. So ist u. a. im Verzeichnis der neben den amtlichen sonst noch gebräuchlichen Namen der Arzneimittel (Anlage VIII) der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches der Name „Hirschhornsalz" als Synonym für Ammoniumcarbonat aufgeführt. In der 6. Ausgabe ist dieses Verzeichnis aus praktischen Gründen erheblich gekürzt worden. Viele volkstümliche Bezeichnungen für Arzneimittel wurden nicht wieder aufgenommen, darunter auch der Name „Hirschhornsalz" für Ammoniumcarbonat. Nachdem jedoch in der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches der Begriff „Ammoniumcarbonat" wesentlich erweitert und auch auf das Ammoniumbicarbonat ausgedehnt worden ist, hat die jetzt noch im Volke gebräuchliche Bezeichnung „Hirschhornsalz" auch für dieses Salz zu gelten.

17. Sterilisation.

Vielfach geäußerten Anregungen zufolge wurden in die Allgemeinen Bestimmungen (Nr. 17) der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches Angaben über die Ausführung der Sterilisation aufgenommen, die jedoch lediglich als Richtlinien aufzufassen sind. Nach den Begriffsbestimmungen für die Ausdrücke „Sterilisieren" und „Desinfizieren" sowie allgemeinen Vorbemerkungen über die unbedingt erforderliche Sauberkeit von Händen, Kleidung, Arbeitsgeräten, insbesondere auch Wischtüchern und Arbeitstischen, werden die verschiedenen Arten der Sterilisation kurz beschrieben. Es ist

---

[58]) Die I. G. Farbenindustrie A.-G. (Werk Ludwigshafen a. Rh.) stellt seit längerer Zeit in großem Maßstab ein reines und für Backzwecke sehr geeignetes Ammoniumbicarbonat (Hirschhornsalz) her.

leider zur Zeit noch nicht möglich, in allen Fällen bestimmte Sterilisationsverfahren vorzuschreiben, da über die beim Erhitzen auftretenden Veränderungen wichtiger Arzneimittel, insbesondere von Alkaloidsalzlösungen, nur wenig Sicheres bekannt ist.

18. Prüfung der Arzneigläser und Ampullengläser.
Die in den Handel kommenden Arzneigläser und Ampullengläser sind vielfach nicht genügend widerstandsfähig, so daß Bestandteile des Glases in Lösung gehen und dadurch die Haltbarkeit der in solchen Gläsern aufbewahrten Arzneien in Frage gestellt wird. Es ist daher notwendig, die Gläser für Arzneien zum inneren Gebrauch und insbesondere die Ampullengläser auf ihre Widerstandsfähigkeit, d. h. in erster Linie auf die Abgabe von Alkali, zu prüfen. Infolgedessen wurden in die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches (Nr. 34 der Allgemeinen Bestimmungen) entsprechende Prüfungsvorschriften aufgenommen.

II

134. **J. Gadamer und E. Neuhoff:**

Über Gehaltsbestimmungen der in das Deutsche Arzneibuch, Ausgabe 6, aufgenommenen alkaloidhaltigen Drogen und der aus ihnen hergestellten Präparate.

(Mitteilung aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg.)

Als in der Mitte des vorigen Jahrhunderts unser Arzneischatz durch die Kenntnis und allmähliche Erforschung der in vielen Pflanzen vorkommenden Alkaloide vermehrt wurde, zeigte sich bald ein reges Interesse für die quantitative Bestimmung dieser den hauptsächlichen therapeutischen Wert der Drogen bedingenden Stoffe. In den Ausgaben des Deutschen Arzneibuches haben wir einen Maßstab, wie die Wissenschaft stets eifrig bemüht war, die Methoden der Alkaloidgehaltsbestimmungen zu vervollkommnen und zu erweitern. Während die Pharm. Germ. III noch recht ungenaue Vorschriften zur Prüfung einiger Drogen (Cortex Chinae, Opium) als einzigen Vorläufer der späteren Alkaloidbestimmungen aufweist, erkennen wir in der vierten Ausgabe des D.A.B. die schnell aufeinander folgenden Fortschritte an der Aufnahme derartiger Bestimmungsmethoden für fast alle wichtigen alkaloidhaltigen Drogen. Sie beruhen in der großen Mehrzahl auf dem Verfahren von Kantonsapotheker C. C. Keller.

Bei nicht ganz sachgemäßer Ausführung konnten nach diesen Vorschriften Überwerte, gelegentlich aber auch Unterwerte gefunden werden; erstere wenn die Lösung der Alkaloide in Ätherchloroform aus der fetthaltigen Droge etwas Seife aufgenommen hatte — Seifenfehler —, letztere wenn zum Zusammenballen des Drogenpulvers zu große Mengen von Wasser zugesetzt wurden.

Ersterem Fehler suchte D. A. B. 5 durch ein umständliches Reinigungsverfahren zu begegnen, das wissenschaftlich einwandfrei war, aber den großen Mangel besaß, daß es den billigen Anforderungen, die die Praxis an derartige Vorschriften bezügl. schneller und bequemer Ausführung stellen muß, nicht entsprach. Es konnte daher an ungünstigen Kritiken und Vorschlägen zur Vereinfachung nicht fehlen[1,2,3,4]). Das Verfahren des D.A.B. 5 behielt die Kellersche Anordnung in der ersten Phase bei. Die Droge wurde im gepulverten Zustande mit dem organischen Lösungsmitteln (meist Ätherchloroform) übergossen und nach völliger Durchtränkung mit einem geeigneten Alkali alkalisiert, um die Alkaloide in Freiheit zu setzen und in das organische Lösungsmittel überzuführen. C. C. Keller führte nun die glatte Trennung der Alkaloidlösung dadurch herbei, daß er so viel Wasser zusetzte, daß die Droge klumpig oder breiförmig zusammenballte. Dazu waren manchmal nicht unerhebliche Mengen Wasser erforderlich, die namentlich bei in Wasser etwas löslichen Alkaloiden nach dem Verteilungssatze einen geringen, manchmal aber auch einen beträchtlichen Fehler verursachen können. Das D.A.B. 5 vermied diesen Fehler, tauschte aber dafür eine viel gefährlichere Unannehmlichkeit ein: Die Alkaloidlösung war nicht klar zu bekommen! Sie blieb trotz sorgfältigstem Filtrieren trübe. War zur Abscheidung des Alkaloids ein reichlicher Zusatz von Alkali vorgeschrieben, so gehen wohl Seifen in die Ätherchloroformlösung hinein, sicher bei Semen Strychni. Die tatsächlich zu beachtenden Überwerte, die auftreten, wenn ohne weitere Reinigung, entsprechend D.A.B. 4 bzw. C. C. Keller, die Alkaloidlösungen zur maßanalytischen Bestimmung mit $n/_{10}$ Säure ausgeschüttelt wurden, sind aber auch noch, und zwar wohl zumeist, auf eine andere Ursache zurückzuführen, auf die wir bei der Ausarbeitung eines Verfahrens für Folia Belladonnae und Hyoscyami aufmerksam wurden. Das Alkaloid wurde in der üblichen Weise in Äther übergeführt. Die tiefgrüne und trübe Lösung wurde mit wenig Wasser und etwas Talkum geschüttelt und absetzen gelassen. Wurde dann die völlig klare Lösung mit $n/_{10}$ Säure ausgeschüttelt, so wurden einwandfreie Ergebnisse erzielt. Besaß aber die Lösung auch nur einen geringen Schleier, so erhielten wir Überwerte bis zu 100%. Die suspendierten Stoffe, auch Talkum, hielten durch Adsorption so viel Alkalisierungsmittel zurück, und zwar so fest, daß selbst beim teilweise vorgenommenen Abdestillieren des Lösungsmittels noch Alkali, speziell hier Ammoniak, zurückgehalten wurden.

Es liegen also zwei Fehlermöglichkeiten vor: 1. Übergang von Seife in die Alkaloidlösung, und 2. Zurückhalten von Alkali durch adsorbierende, ungelöste, aber fein verteilte Stoffe. Beide Fehlermöglichkeiten vermied das D.A.B. 5, indem es den bekannten Reinigungsprozeß vorschrieb: Ausschütteln mit nicht normierter Säure, Ausfällen der Alkaloide durch Alkali, Aufnehmen der Alkaloide in

---

1) Dichgans, Apoth.-Ztg. 283 (1914).
2) Keller-Fromme, Jahresbericht Caesar und Loretz 3 (1924).
3) J. Herzog, Apoth.-Ztg. 216 (1920).
4) Eberhard, Apoth.-Ztg. 318 (1920).

Chloroform, dem dann das Alkaloid durch Schütteln mit n/10 Säure entzogen wurde. Zurückmessen des Säureüberschusses führte dann zur Ermittelung der Säuremenge, die zur Neutralisation der Alkaloide verbraucht worden war, und damit der Alkaloidmenge selbst. Wenn hierbei nicht Emulsionsbildungen aufgetreten wären, so würde gegen das Verfahren nicht viel einzuwenden gewesen sein. Aber sie traten in hartnäckigster Weise auf und machten eine Alkaloidbestimmung direkt zu einer Qual für den Analytiker. Die dadurch bedingten Fehler waren zweifellos sehr groß, manchmal größer als der durch den sogenannten Seifenfehler bedingte.

Durch Ch. Schnackenberg[5]) ist nachgewiesen worden, daß Seifen aus alkalisch-wässeriger Lösung in keinem Falle, wie auch nach der Elektrolytnatur der Seifen zu erwarten war, beim Schütteln mit Ätherchloroform in dieses Lösungsmittel „gelöst" übergehen, daß aber, je nach der Menge des Alkalisierungsmittels und nach der Natur der Seife, Seife gewissermaßen emulsionsartig in das genannte Lösungsmittel eintritt. Die emulsionsartig aufgenommene Seifenmenge war um so größer.

1. je größer der Überschuß an Alkalihydroxyd war, so daß wohl von einer Aussalzung der Seife gesprochen werden kann, wodurch natürlich die Emulsionsbildung begünstigt wurde;

2. je mehr Doppelbindungen in der organischen Säure der Seife enthalten waren, und

3. wenn Alkoholsäuren an der Seifenbildung beteiligt waren.

Wurde durch geeignete Mengenwahl des Alkalis die Aussalzung vermieden, oder nötigenfalls die nicht durchaus klare Ätherchloroformlösung durch Schütteln mit ein wenig Wasser mit oder ohne Zusatz von Traganth völlig blank gemacht, so trat kein Seifenfehler auf.

Es ist also unbedingtes Erfordernis, daß die Alkaloidlösung vor der Ausschüttelung mit n/10 Säure völlig geklärt wird.

Außer dieser Erkenntnis sind für die Alkaloidbestimmungen des D.A.B. 6 folgende Richtlinien maßgebend: Die Bestimmung muß einfach und schnell mit den Hilfsmitteln der Durchschnittsapotheke durchführbar sein und sie muß bei sparsamem Materialverbrauch übereinstimmende Werte liefern. Damit ist bereits zum Ausdruck gebracht, daß von den Methoden keine absolut genauen Werte verlangt werden dürfen. Nach dem Nernstschen Verteilungssatze bedingen die Löslichkeitsverhältnisse der Alkaloide in Wasser einerseits und in Äther oder verwandten Lösungsmitteln andererseits, daß durch eine einzige Ausschüttelung, selbst in den günstigsten Fällen keine vollständige Erschöpfung der wässerigen Flüssigkeit möglich ist. Je größer die Löslichkeit in Wasser und je geringer die Löslichkeit im organischen Lösungsmittel ist, um so ungünstiger werden die Verhältnisse für eine auch nur einigermaßen quantitative Erfassung der Alkaloide in einer einzigen Ausschüttelung. Gelegentlich werden dann kleine Hilfsmittel herangezogen: Der wässerig-alkalischen Phase

[5]) Apoth.-Ztg. Nr. 80 (1925) (Hagen-Bucholz-Stiftung 1924/25).

wird nach dem Durchschütteln mit Äther das Wasser auf chemischem Wege durch Zugabe von wasserfreiem Natriumsulfat entzogen (z. B. bei Semen Arecae); oder es wird die Löslichkeit des Alkaloides in Wasser durch Anwendung eines sehr großen Überschusses von Natronlauge, die aussalzend wirkt, herabgesetzt (Cortex Granati). Die Methoden sind also konventioneller Art, die bei strenger Einhaltung der Vorschrift stets dieselben und gleich großen Fehler enthalten. Das Endergebnis muß daher auch stets das gleiche sein; es wird von dem tatsächlichen Werte etwas abweichen, meist nach unten. Das schadet aber um so weniger, als in den meisten Fällen das Arzneibuch nur Mindestwerte fordert, wie sie eben nach der vorgeschriebenen Methode gefunden werden. In einzelnen Fällen (z. B. Opium- und Brechnußpräparate) wird allerdings der Alkaloidgehalt nach oben und unten begrenzt. Bei ihnen wäre eine recht exakte Methode erwünscht gewesen; doch hat man sich auch hier auf konventionelle, d. h. mit Fehlern behaftete Methoden beschränken müssen. da entweder die völlig genaue Methode zu umständlich ist, oder eine solche überhaupt noch nicht bekannt ist.

Wenn also das D.A.B. 6 Gehaltszahlen angibt, so sind damit nicht die tatsächlichen Gehalte gemeint, sondern die Gehalte, wie sie nach der vorgeschriebenen Methode gefunden werden sollen.

Betrachten wir nun die einzelnen Phasen einer Alkaloidbestimmung nach dem D.A.B. 6, so ergibt sich, von einigen Ausnahmen abgesehen, folgendes allgemeine Bild:

1. Phase. Das Drogenpulver oder die in geeigneter Weise bereitete Lösung oder Anschüttelung eines galenischen Präparates wird mit einem organischen Lösungsmittel — Äther oder Chloroform oder Chloroformäther — angeschüttelt; darauf wird alkalisiert und einige Minuten kräftig durchgeschüttelt, wobei die Alkaloide in das organische Lösungsmittel übergehen.

2. Phase. Trennung und Reinigung der Alkaloidlösung. In nur ganz vereinzelten Fällen ist es möglich, eine klare Alkaloidlösung in aliquoter Menge von der wässerigen Phase abzutrennen. Meist ist die Alkaloidlösung durch suspendierte Stoffe stark getrübt. Es kann sich dabei um feinst verteilte Drogenbestandteile handeln, es können aber auch ausgesalzene Seifen die Trübung verursachen. Die Klärung und leichte Trennbarkeit kann je nach der Natur der Drogen in verschiedener Weise herbeigeführt werden.

a) In manchen Fällen enthält die Droge mit Wasser quellbare Stoffe in so reichlichen Mengen, daß ein weiterer Wasserzusatz und darauffolgendes kräftiges Schütteln genügt, um alle trübenden Bestandteile durch Verklebung aus der Alkaloidlösung zu entfernen. Mit gutem Rechte wird man dieses Klärungs- und Scheideverfahren bei solchen Drogen anwenden, bei denen ein geringer Wasserzusatz genügt, um die Klärung und Scheidung zu bewerkstelligen (Strychnos, Ipecacuanha).

b) Wo dies nicht der Fall ist, muß ein Verklebungsmittel zugesetzt werden. Als solches ist Traganth[6]) ganz vorzüglich geeignet.

[6]) Keller-Fromme, l. c., Dieterle, Arch. **261**, 77 (1923).

Verhältnismäßig kleine Mengen[7]) genügen, die wässerige Schicht zu einer Gallerte erstarren zu lassen, die bei kräftigem Schütteln auch der Alkaloidlösung die trübenden Bestandteile entzieht. Es gelingt also in den meisten Fällen, eine klare, leicht abtrennbare Alkaloidlösung zu erzielen (Mehrzahl der Fälle).

c) Bei einzelnen Drogen ist das nicht der Fall; trotz Traganthzusatz bleibt die Alkaloidlösung emulsionsartig getrübt (Cortex Granati, Rhizoma Hydrastis). Es bleibt hier nichts anderes übrig, als die Alkaloidlösung nach Möglichkeit von der alkalisierten Droge abzugießen und sie dann zu klären. Bei den genannten beiden Drogen war schon Schütteln mit ein wenig Wasser ausreichend, um vollkommen klare, also suspensoidfreie Alkaloidlösungen zu erhalten.

d) Bei den Blätterdrogen reicht auch dieses Verfahren nicht aus. Die Alkaloidlösungen behalten trotz Schütteln mit Wasser einen leichten Schleier und sind durch Chlorophyll und Harze so stark verunreinigt, daß es unmöglich ist, die Alkaloide nach Entfernung des organischen Lösungsmittels durch Destillation direkt oder indirekt zu titrieren. Versucht man aber, der schleierig getrübten Alkaloidlösung das Alkaloid durch Ausschütteln mit Säure nach D.A.B. 5 oder gar mit $n/10$ Säure, wie sonst im D.A.B. 6 üblich ist, zu entziehen, so erhält man so schwer trennbare Emulsionen, daß eine erfolgreiche Durchführung der Bestimmung unmöglich ist.

Durch Schütteln der Alkaloidlösung mit Talk, der die emulsionsbildenden Stoffe durch Adsorption der Alkaloidlösung entzieht, und darauf durch Schütteln mit wenig Wasser, das den Talk zum Absetzen bringt, erhält man Lösungen, die ohne weiteres mit $n/10$ Säure ohne jede Emulsionsbildung ausschüttelbar sind. Es ist jedoch noch zweierlei zu beachten: 1. Die Lösung muß v o l l k o m m e n b l a n k sein, und 2. vor der Ausschüttelung mit $n/10$ Säure müssen flüchtige Amine (Ammoniak, Methylamin usw.) dadurch entfernt werden, daß man die Ätherlösung der Alkaloide etwa auf die Hälfte abdestilliert, wobei die flüchtigen Amine entfernt werden. Dies ist jedoch nur dann der Fall, wenn die Lösung vor der Destillation wirklich absolut blank ist. Selbst geringe schleierige Trübungen halten beim Abdestillieren des Äthers die flüchtigen Amine zurück. Schüttelt man dann mit $n/10$ Säure das Alkaloid aus, so erfaßt man gleichzeitig diese flüchtigen Amine, und da die Feststellung der vorhandenen Alkaloidmengen darin besteht, daß man den Überschuß der $n/10$ Säure zurückmißt, so wird außer dem Alkaloid auch das flüchtige Amin mittitriert. Die so erhaltenen Überwerte können leicht 100 % betragen.

Das Alkalisierungsmittel.

Die Frage, welche Alkalisierungsmittel anzuwenden sind, um die Alkaloidsalze in freie Alkaloide überzuführen, ist bisher offen gelassen worden. Da die in Frage kommenden Alkaloide sämtlich aus

---

[7]) Je stärker alkalisch das angewandte Alkalisierungsmittel ist, um so mehr Traganth ist erforderlich.

ihren löslichen Salzen nicht nur durch die starken Alkalien wie Natriumhydroxyd, sondern auch durch Natriumcarbonat und Ammoniak in Freiheit gesetzt werden, scheint es gleichgültig zu sein, welches dieser Alkalisierungsmittel man anwendet, und doch ist dem nicht so. Sehr häufig sind die Alkaloide an Gerbstoff gebunden, und da kommt es darauf an, ob diese gerbstoffsauren Alkaloide auch durch die genannten Alkalien zerlegt werden. Von dem starken Natriumhydroxyd sollte man das ohne weiteres erwarten. Die Erfahrungen an der Chinarinde lehren jedoch, daß das nicht der Fall ist. Diese gerbstoffsauren Chinaalkaloide sind so unlöslich in Wasser und haben anscheinend eine so geringe Oberfläche infolge Zusammenballung, daß bei der üblichen Einwirkungsdauer die Zerlegung nicht vollständig ist. Es ist deswegen erforderlich, die Droge erst aufzuschließen, was durch längeres Erhitzen im Wasserbade mit Säure (Salzsäure) geschieht. Wird dann mit Alkalilauge alkalisiert, so wird das Alkaloid frei und leicht überführbar in das organische Lösungsmittel. Liegen die Verhältnisse nicht so ungünstig, wie oben geschildert wurde, so genügt das Alkalisieren mit Natronlauge, so zum Beispiel bei Cortex Granati. Es ist jedoch hier auch ein sehr starker Überschuß der Lauge erforderlich, nicht nur zur Zerlegung der natürlichen Salze, sondern auch um die Löslichkeit der Alkaloide im Wasser herabzusetzen. Bei den eben genannten Drogen ist Natronlauge unentbehrlich. Sollte sie nicht auch in allen anderen Fällen anwendbar sein? Dann käme man mit einem einzigen Alkalisierungsmittel aus. Natronlauge ist aber nicht immer anwendbar. Ihre Verwendung verbietet sich, wenn die zu bestimmenden Alkaloide den Charakter von Phenolbasen tragen, d. h. Verbindungen sind, die ein oder mehrere freie Hydroxylgruppen an einem Benzolkern besitzen. Dank ihrer durch die basischen Eigenschaften des Stickstoffs bedingten basischen Eigenschaften bilden diese Phenolbasen mit Säuren Salze. Setzt man zu deren Lösung in Wasser Natronlauge in genau äquivalenter Menge hinzu, so fallen die Basen aus — sie werden frei. Setzt man aber einen Überschuß von Lauge hinzu — und das tut man stets, weil man ja die Menge des Alkaloids nicht kennt —, so löst sich die Phenolbase als Natriumsalz wieder zu einem Salze auf, das als Elektrolyt nun nicht mehr ausschüttelbar ist. Dieser Fall kommt bei den offizinellen alkaloidhaltigen Drogen nur selten vor (Secale cornutum). Natronlauge muß dann durch eine schwächere Base ersetzt werden, die nicht mehr zur Phenylatbildung befähigt ist, im genannten Falle Magnesiumoxyd.

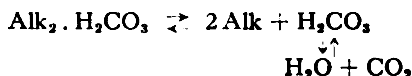
Die Anwendung von Natronlauge ist ferner nicht angebracht, wenn die fragliche Droge mehr oder weniger fettreich ist. Das Fett wird dann in erheblichem Maße verseift, und die entstandene Seife wirkt sehr störend. In solchen Fällen sind milde Alkalisierungsmittel, wie Natriumcarbonat oder Ammoniak, vorzuziehen. Fett gegenüber sind beide während der kurzen Einwirkungsdauer praktisch indifferent. Sie sind aber sonst nicht ganz gleichwertig.

N a t r i u m c a r b o n a t setzt sich mit den Alkaloidsalzen primär bis zum Gleichgewicht um zu Alkaloidcarbonat und Natriumsalz:



$$2\,Alk\,.\,HCl + Na_2CO_3 \rightleftarrows Alk_2\,.\,H_2CO_3 + 2\,NaCl.$$

Bei den immerhin schwachen basischen Eigenschaften der Alkaloide zerfallen die Alkaloidcarbonate in freies Alkaloid bzw. Wasser und Kohlensäureanhydrid



$$Alk_2 . H_2CO_3 \rightleftarrows 2 Alk + H_2CO_3$$
$$\downarrow\uparrow$$
$$H_2O + CO_2$$

Da beim Schütteln der Flüssigkeiten Kohlendioxyd ausgetrieben wird, kann die Reaktion quantitativ zur Bildung von freiem Alkaloid führen. Wird aber zu zaghaft geschüttelt, so bleibt genügend Kohlensäure (H_2CO_3) in Lösung, um auch einen kleinen Teil des Alkaloides in wässeriger Lösung zu halten. Dieser Teil ist als Elektrolyt mit organischen Lösungsmitteln nicht ausschüttelbar. Die Carbonatbildung wird namentlich gefördert, wenn zu stark sauren Lösungen Natriumcarbonat hinzugegeben wird. Ungenügendes Schütteln kann dann zu einem merkbaren Verlust führen.

Bei Ammoniak, das ja nur als Ammoniumhydroxyd wirkt, ist diese Gefahr nicht vorhanden; dafür tritt eine andere ein, die zu einem Mehrbefund führen kann: Schüttelt man nämlich wässerige Ammoniakflüssigkeit mit Äther, so nimmt letzterer beträchtliche Mengen Ammoniak auf. Bei den Alkaloidbestimmungen gehen also Alkaloide und Ammoniak in den Äther über. Würde man diese Lösung direkt mit $n/_{10}$ Säure ausschütteln, so würde diese nicht nur von den Alkaloiden, sondern auch vom Ammoniak neutralisiert werden, und da man den nicht neutralisierten Anteil zurückmißt und aus dem neutralisierten Anteil die Alkaloidmenge berechnet, würde erheblich zu viel Alkaloid gefunden werden. Da dieser Fehler dem Natriumcarbonat nicht eigen ist, neigt also die Wage eigentlich zugunsten des Natriumcarbonates.

Nun enthalten aber viele, wenn nicht alle Drogen kleine Mengen von Ammonium- beziehungsweise Aminsalzen, so daß beim Alkalisieren mit Sodalösung doch etwas Ammoniak oder Amin in die ätherische Alkaloidlösung übergeht, das entfernt werden muß, bevor man zur Ausschüttelung mit $n/_{10}$ Säure übergehen darf. Bei der Leichtflüchtigkeit dieser Körper genügt es, von der Alkaloidlösung etwa die Hälfte abzudestillieren, um sie praktisch quantitativ zu entfernen. Bei dieser Destillation würde auch das Ammoniak entfernt werden, das aus der Ammoniakflüssigkeit als Alkalisierungsmittel in den Äther übergegangen ist, so daß also in den meisten Fällen gegen die Anwendung von Ammoniak als Alkalisierungsmittel kein Bedenken besteht.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: Man erhält unter Anwendung eines geeigneten Alkalis eine Lösung der Alkaloide in einem organischen Lösungsmittel, die nach bestimmten Gesichtspunkten gereinigt wird. Durch Abdestillieren eines Teiles des Lösungsmittels werden die flüchtigen Amine entfernt. Die verbleibende Lösung wird entweder ganz von dem Lösungsmittel befreit und der Rückstand entweder direkt oder indirekt (Restbestimmung) titriert, oder es wird der Lösung des Alkaloides das Alkaloid durch Ausschütteln mit einer bekannten Menge $n/_{10}$ Säure entzogen und durch Rücktitration

die Säuremenge ermittelt, die von dem Alkaloid neutralisiert worden ist. In einzelnen Fällen ist gewichtsanalytische Bestimmung notwendig.

Titration.

Für die maßanalytische Bestimmung der Alkaloide sind verschiedene Faktoren von großer Bedeutung. Die Bestimmung soll möglichst genau sein. Da das Verfahren nicht unerhebliche Fehlerquellen besitzt, muß die Menge der angewendeten Droge beziehungsweise des galenischen Präparates so gewählt werden, daß die Fehlerquellen in ihrer Wirksamkeit tunlichst ausgeschaltet werden können. Es ist einleuchtend, daß die Fehler geringer werden, wenn man nicht zu geringe Mengen Ausgangsmaterial verwendet. Dem steht aber entgegen, daß das Ausgangsmaterial manchmal recht kostbar ist und größere Mengen Ausgangsmaterial auch größere Mengen organischen Lösungsmittels erfordern. Das Verfahren muß aber im Interesse der Rentabilität einer ordnungsmäßig geführten Apotheke nicht nur möglichst genau, sondern auch möglichst billig sein. *Es galt also, die Menge des Ausgangsmaterials sparsam zu bemessen.*

Im Gegensatz dazu stand das Bestreben, die $n/_{100}$ Lösungen auszuschalten, die bei den meisten Bestimmungen bisher Anwendung fanden. Die Titration mit $n/_{100}$ Lösungen ist weder bequem, noch überall anwendbar, da dazu nur Jodeosin als Indicator brauchbar ist. Dieser Indicator ist aber so empfindlich, daß schon die Alkaliabgabe des Glases stört und selbst zur Kontrolle nebenhergehende Blindversuche das Gefühl der Unsicherheit nicht beheben können. Wo Jodeosin versagt, hat auch das D.A.B. 5 unter Verwendung von Hämatoxylin als Indicator mit $n/_{10}$ Lösung gearbeitet (China- und Ipecacuanha-Alkaloide).

Es war erwünscht, die Methoden zu vereinheitlichen. Der von E. *Rupp* und *Loose* dargestellte und empfohlene Indicator bot dazu das Mittel, wenngleich auch er nicht immer ausreichte (siehe nächsten Abschnitt). Methylrot gibt aber nur einen scharfen Umschlag, wenn man mit $n/_{10}$ Lösungen arbeitet. Die zur Neutralisation erforderliche Menge $n/_{10}$ Lösung ist bei dem geringen Alkaloidgehalt des Ausgangsmaterials meist recht klein, so daß die Verwendung der bisher üblichen Büretten — eingeteilt in $^1/_{10}$ ccm — zu nicht tragbaren Fehlern führt. Es ist also nötig, die Büretten zu verfeinern, dergestalt, daß $^1/_{50}$ ccm noch direkt abgelesen und Bruchteile davon geschätzt werden können — *Feinbüretten*. Dadurch wird es möglich, trotz geringem Ausgangsmaterial und trotz Verwendung von $n/_{10}$ Lösungen Werte zu erzielen, die denen nach D.A.B. 5 an Genauigkeit zum mindesten gleichwertig sind.

Der Indicator.

Das Wasser ist in sehr geringem Maße, nämlich bis zu einem Gleichgewicht, in Ionen gespalten.



$$H_2O \rightleftarrows H^{\cdot} + OH'$$

Nach dem Massenwirkungsgesetz kann man die Gleichung folgendermaßen formulieren:

$$\frac{[H^{\cdot}]\cdot[OH']^{8)}}{[H_2O]^{9)}} = K$$

Die Gleichung zeigt, daß das Produkt der Ionenkonzentration zum nichtdissoziierten Wasser im Verhältnis einer Konstanten steht, die experimentell auf verschiedenem Wege zu etwa 10^{-14} bei 25° gefunden worden ist. Demnach lautet bei 25° die Gleichung des Wassers

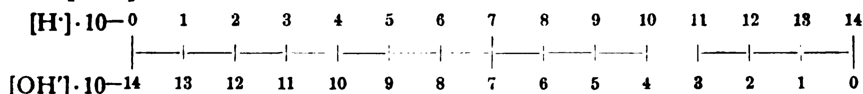
$$[H^{\cdot}]\cdot[OH'] = 10^{-14}$$

Da bei der Dissoziation des Wassers stets gleiche Konzentrationen von H- und OH-Ionen entstehen müssen, so kann man mathematisch das eine für das andere setzen:

$$[H^{\cdot}]\cdot[H^{\cdot}] = 10^{-14} \text{ folglich } [H^{\cdot}] = \sqrt{10^{-14}} = 10^{-7}$$
$$[OH']\cdot[OH'] = 10^{-14} \text{ folglich } [OH'] = \sqrt{10^{-14}} = 10^{-7}$$

In reinem Wasser ist also die H˙-Ionenkonzentration gleich der OH'-Ionenkonzentration; wir sprechen von neutraler Reaktion.

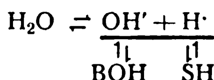
Alle wässerigen Lösungen enthalten demnach H˙- und OH'-Ionen; selbst in den denkbar stärkst sauren wässerigen Lösungen sind noch OH'- und ebenso in den alkalischen Lösungen noch H˙-Ionen vorhanden. Die graphische Darstellung möge die Abhängigkeit der [H˙] und [OH'] voneinander erläutern:



Wie aus der Tabelle ersichtlich, ist bei der Kenntnis der Größe der einen Ionenart auch die der anderen bekannt. Ist zum Beispiel [OH'] gleich 10^{-12}, so ergibt sich [H˙] gleich 10^{-2}. Zur Vereinfachung der Schreibweise ist von Sörensen für den negativen Wert des log. [H˙] das Symbol p_H bei allen Angaben der Wasserstoffionenkonzentration eingeführt: pHn entspricht also $[H^{\cdot}] = 10^{-n}$.

Bei Ausführung einer Sättigungsanalyse (und darum handelt es sich bei einer Alkaloidtitration) muß man nach den vorhergehenden Ausführungen verlangen, daß der Endpunkt der Titration durch Farbumschlag erkannt wird, wenn auf ein Äquivalent Base ein Äquivalent Säure zugesetzt wird. Das müßte bei pH 7 der Fall sein, wenn nicht das entstehende Salz der Hydrolyse unterworfen wäre. Die Salze schwacher Säuren oder Basen sind aber entsprechend der Elektrolytnatur der Säure bzw. Base hydrolytisch dissoziiert nach der Gleichung





8) [H˙], [OH'] usw. bedeutet die Konzentration der betr. Körper in 1 l.
9) Rechnerisch 0.999...; da praktisch = 1, fällt es bei der Berechnung weg.
10) B˙ ist das Kation der Base und S' das Anion der Säure.

Ist die Base schwächer als die Säure, so müssen die H˙-Ionen überwiegen, „saure Reaktion", und wenn die Säure schwächer ist, so überwiegen die OH'-Ionen, „alkalische Reaktion". Betrachten wir danach die Verhältnisse beim Ammoniak, das ja die Grundsubstanz der Alkaloide ist, so finden wir: Beim Versetzen einer Normalammoniaklösung mit der äquivalenten Menge Salzsäure bildet sich Ammoniumchlorid, das nach der Hydrolysengleichung eine pH von 4.62 hat, wenn die scheinbare Dissoziationskonstante der Ammoniakflüssigkeit gleich $10^{-4.75}$ gesetzt wird.

$$[H^{\cdot}] = \sqrt{\frac{K_{H_2O}}{K_{BOH}}} \cdot C\,Salz = \sqrt{\frac{10^{-14}}{10^{-4.75}}} \cdot 10^0 = 10^{-4.62} = p_H = 4.62$$

Für eine $n/_{10}$ Lösung ergibt dieselbe Rechnung pH 5.12.

Nach der erwähnten Regel, nach der man bis zu der pH titriert, die das Salz in wässeriger Lösung aufweist, müßte man daher bei Anwendung einer Normallösung bis pH gleich 4.62 und bei Anwendung einer $n/_{10}$ Lösung bis p_H gleich 5.12 titrieren. Der Umschlagspunkt der gebräuchlichen Indicatoren liegt für:

Methylorange	bei pH 4
Methylrot	bei pH 5
Lackmus	bei pH 7
Phenolphthalein	bei pH 9

Die Wahl muß daher auf Methylrot fallen. Tatsächlich wird auch durch die Erfahrung bestätigt, daß der geeignetste Indicator für die Titration von Ammoniak Methylrot ist. Die Alkaloide sind Abkömmlinge des Ammoniaks, entstanden durch Ersatz der Wasserstoffatome durch organische Reste (Alkyle). Wenn durch diesen Substitutionsvorgang die basenbildenden Eigenschaften nicht wesentlich verändert werden, so muß für die maßanalytische Bestimmung der Alkaloide derselbe Indicator (Methylrot) geeignet sein. Bei den meisten Alkaloiden unserer offizinellen Drogen trifft das zu: Wir verwenden daher bei ihnen Methylrot als Indicator.

Bei einigen Alkaloiden (Hydrastin, Narkotin, Mutterkornalkaloide) liegt jedoch der Neutralisationspunkt bei einer niedrigeren pH, und zwar bei etwa pH = 4. Damit kommen wir in das Umschlagsgebiet des Methylorange, das denn auch für die maßanalytische Bestimmung dieser Alkaloide zur Verwendung vorgeschrieben wird.

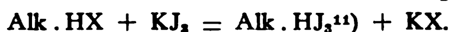
Ist der basenbildende Charakter der Ammoniakderivate noch schwächer ausgebildet, derart, daß zwar eine Salzbildung noch möglich ist, die hydrolytische Dissoziation aber zu einer pH < 4 führt, so ist eine maßanalytische Bestimmung nicht mehr möglich, da wir keinen Indicator besitzen, der bei dieser Wasserstoffionenkonzentration noch einen brauchbaren Farbenumschlag aufweist. In diesen Fällen sind wir also auf die gewichtsanalytische Bestimmung angewiesen. In die genannte Kategorie von Ammoniakabkömmlingen gehören die Säureamide, die ja, streng genommen, nicht zu den Alkaloiden gerechnet werden dürfen. Übereinkunftgemäß macht man aber bei den Purinderivaten (Coffein,

Theobromin) und dem Colchicin eine Ausnahme. Bei Coffein und Theobromin macht die gewichtsanalytische Bestimmung bei den Arzneibuchpräparaten keine Schwierigkeiten, da in ihnen das Alkaloid rein ist und es sich nur darum handelt, es von analytisch gänzlich verschiedenen Stoffen zu trennen. Etwas ungünstiger liegen die Verhältnisse beim Colchicin, dessen Bestimmung in Semen Colchici und Tinctura Colchici in Frage kommt. Seine große Wasserlöslichkeit schien ein Ausschüttelungsverfahren unmöglich zu machen. Es wurde jedoch gefunden, daß nach Sättigung der wässerigen Lösung mit Kochsalz schon eine einzige Ausschüttelung mit Chloroform genügte, um das Colchicin der wässerigen Phase zu entziehen. Davon macht das D.A.B. 6 Gebrauch.

Die Gordinsche Titrationsmethode.

Der Grundgedanke dieses Bestimmungsverfahrens ist, das zu bestimmende freie Alkaloid in einer bekannten Menge $n/_{10}$ Säure, am besten Schwefelsäure, zu lösen und dann durch ein neutrales Alkaloidfällungsreagens, das Alkaloid auszufällen. Als solche kommen das Mayersche K_2HgJ_4 und das Wagnersche Reagens KJ_3 in Frage.

Die Reaktion bei letzterem verläuft z. B. nach folgender Gleichung:



$$Alk.HX + KJ_3 = Alk.HJ_3{}^{11)} + KX.$$

Es entstehen also aus zwei bei Abwesenheit von Wasser neutralen Körpern wiederum zwei neutrale Stoffe. Es liegt daher auf der Hand, daß die Säuremenge, die über den Neutralpunkt hinaus zum Auflösen des Alkaloides benutzt wird, im Filtrat von dem Alkaloidpolyjodid mit $n/_{10}$ Alkali zurückgemessen werden kann. Da es sich hierbei um Titration einer starken Säure mit einer starken Base handelt, ist jeder Indicator anwendbar. Am bequemsten ist dafür das Phenolphthalein. Speziell bei dem Wagnerschen Reagens ist freilich vor der Titration noch das „freie“ Jod durch Titration mit neutraler $n/_{10}$ Thiosulfatlösung zu entfernen.

Für Colchicin ist nun die Methode Gordin[12]) nach seiner eigenen Angabe nicht brauchbar, weil eine Fällung mit neutralen Alkaloidfällungsreagenzien erst bei einem sehr starken Säureüberschuß eintritt. Wir fanden die Angaben von Gordin bei Anwendung von Mayers Reagens insofern bestätigt, als kein Niederschlag, sondern nur eine kolloide Lösung entstand. Durch Zusatz von Chlornatrium gelangt es zwar, das Sol zum Gel auszuflocken; die Titrationsergebnisse in einem aliquoten Teile des Filtrates wiesen jedoch so große Schwankungen auf, daß dieses Reagens als unbrauchbar abgetan werden mußte.

Hingegen führte die Verwendung von Wagners Reagens zum Ziele. Zwar entstand auch hier eine kolloide Lösung, aus der sich

---

11) Der Einfachheit halber ist Trijodwasserstoffsäure gewählt. Meist handelt es sich um Polyjodwasserstoffsäuren; doch hat das keinen Einfluß auf das Ergebnis, weil stets auf ein Alkaloidmolekül nur ein Wasserstoff-Ion zur Bindung kommt.

12) Ber. 32, 2871 (1899).

durch Kochsalz das Gel ausscheiden ließ. Im Gegensatz zu Mayers Reagens entsprach aber hier der durch Resttitration ermittelte Säureverbrauch bei den für die Colchicinbestimmung in Frage kommenden Konzentrationen genau einem Äquivalent Säure. Natürlich war vor der Messung des Säureüberschusses das „freie" Jod durch $n/_{10}$ Thiosulfat zu entfernen. Folgende Zahlen mögen die Brauchbarkeit erläutern:

Angewandt:	0.06,	0.04,	0.02.
Gefunden:	0.0597,	0.0396,	0.022.

Von einer Aufnahme dieses maßanalytischen Verfahrens ist jedoch vorerst Abstand genommen worden.

Wir haben demnach bei den Alkaloidbestimmungsmethoden des D.A.B. 6 folgende Gruppen:

1. Unter Verwendung von Methylrot werden titriert: die Alkaloide der Chinarinde, der Granatwurzelrinde, der Brechwurz, der Brechnuß, des Bilsenkrauts und der Tollkirsche, der Arecanuß und das Morphin des Opiums.

2. Unter Verwendung von Methylorange werden titriert: das Narkotin im Narkophin, das Hydrastin und die Mutterkornalkaloide.

3. Gewichtsanalytische Bestimmungen finden wir bei den Präparaten mit Purinderivaten und bei dem Alkaloid der Herbstzeitlose.

I. Maßanalytische Bestimmungen.

A. Indicator Methylrot.

Chinarinde und ihre Präparate.

Die zahlreichen Alkaloide, von denen Chinin und Cinchonin die wichtigsten sind, liegen in der Rinde als chinasaure und chinagerbsaure Salze vor; diesen Salzen sollen sie nach der Methode des D.A.B. 5 durch direkten Zusatz von Natronlauge entzogen werden. Dieses Ziel wird jedoch vermutlich aus rein mechanischen Gründen nur teilweise erreicht; denn läßt man nach Keller-Fromme[13]) dem Alkalisieren ein Erhitzen mit Salzsäure vorausgehen, so wird der Alkaligehalt erheblich höher gefunden. Durch die Säure werden die groben Alkaloidtannatmassen in Alkaloidhydrochlorid und Gerbsäuren zerlegt. Beim Neutralisieren werden zwar die Alkaloidtannate wieder gebildet, sie liegen aber in so feiner Verteilung vor, daß nunmehr die Zerlegung durch überschüssiges Alkali vollständig ist.

Von Bedeutung ist dann noch die anzuwendende Wassermenge. Bei einer Einwage von 2.5 g Droge verdünnt Keller-Fromme die Lösung des entstandenen Chininhydrochlorides mit 20 g Wasser, bevor alkalisiert und ausgeschüttelt wird. Da bei dieser Droge die Reinigung der Rohalkaloidlösung mit Tragant zu bevorzugen ist, entstehen durch die große Wassermenge bei der Weiterverarbeitung Schwierigkeiten, da die Menge des zur Wasserbindung benötigten Tragantes recht groß — etwa 5,5 g — bemessen sein muß. Durch ver-

[13]) Caesar und Loretz, Jahresbericht 1924, 248.

gleichende Analysen unter Anwendung von 5 oder 10 g Wasser wurde festgestellt, daß ein geringerer Wasserzusatz zur Erzielung übereinstimmender Resultate genügte. Die Tragantmenge ließ sich daher auf 1 g reduzieren.

Aus den im allgemeinen Teil erwähnten Gründen wird zunächst die zugesetzte Salzsäure durch Natronlauge gebunden. Da die Chinarinde praktisch frei von Fettbestandteilen ist, konnte man hier auf Ammoniakflüssigkeit als Alkalisierungsmittel verzichten und auch die Abscheidung der Alkaloide ohne Gefahr der Seifenbildung mit Natronlauge vornehmen.

Das geeignetste Lösungsmittel für Chinin ist Chloroform; dieses wird daher auch bei der Gehaltsbestimmung zunächst angewandt. Auf die gleichzeitige Anwendung von Äther kann man jedoch aus praktischen Gründen nicht verzichten: Um bequem abgießen zu können, muß die Alkaloidlösung spezifisch leichter als Wasser sein.

Chloroformäther veranlaßt recht starke Emulsionsbildung. Fromme verwendet zu ihrer Zerstörung Tragant, während das D.A.B. 5 bei seinen umständlichen Reinigungsmethoden entweder überhaupt auf die Zerstörung der Emulsionen verzichtet (Cortex) oder einen Alkoholzusatz vorschreibt (Extrakte). Die Nachprüfung entschied zugunsten des Tragantes. Bei seiner Verwendung konnte man ohne Filtration eine durchaus klare Ätherchloroformlösung von der zusammengeballten wässerigen Phase abgießen. Wurden die Flüssigkeitsmengen in der bei Extractum Chinae aquosum D.A.B. 5 vorgeschriebenen Menge angewandt, so erwies sich, daß in der Löslichkeit des Chloroformätheralkoholgemisches in Wasser eine Fehlerquelle liegt.

Der Reinheitsgrad der erzielten Alkaloidlösung genügt; eine Reinigung entsprechend D.A.B. 5 ist unnötig. Die nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibenden Alkaloide sind direkt titrationsfähig. Um zu verhindern, daß sich bei Entfernung des Lösungsmittels die Alkaloide harzig an den Gefäßwandungen abscheiden, fügt man vor der Destillation Weingeist hinzu und löst das vom Chloroformäther befreite Chinin erneut in Weingeist auf.

Das Arzneibuch läßt aus der Chinarinde Tinkturen und Extrakte herstellen und in ihnen den Alkaloidgehalt bestimmen. Soweit diese Präparate noch erhebliche Mengen Alkohol enthalten, ist dessen Entfernung zunächst notwendig. Das D.A.B. 5 benutzt zu diesem Zweck eine Porzellanschale, an deren Wandungen sich der wässerige Rückstand in den meisten Fällen fest ansetzt und damit ein quantitatives Arbeiten sehr erschwert. Benutzt man dagegen ein kleines Kölbchen zu dieser Operation, so gelingt die Entfernung des Alkohols durch Einstellen des Kölbchens in ein siedendes Wasserbad ohne jede Mühe. Da zur Ausführung der weiteren Bestimmung dasselbe Kölbchen benutzt wird, sind Verluste vollkommen ausgeschlossen.

Das Chinafluidextrakt enthält nur 10% Weingeist. Es wurde daher geprüft, ob die Entfernung dieser geringen Menge notwendig sei, da es sich bei der vorgesehenen Anwendung von 4 g Extrakt nur um 0.4 g Weingeist handelt. Die Resultate vergleichender

Analysen blieben innerhalb der Fehlergrenze; von einer Entfernung des Alkohols konnte daher Abstand genommen werden. Fromme fällt vor Beginn der Bestimmung die Pektinstoffe des Extraktes durch Wasserzugabe aus. Die hierdurch verursachte umfangreiche wässerige Phase bereitet bei der weiteren Ausführung der Bestimmung einige Schwierigkeiten. Der entstandene voluminöse Niederschlag schließt offenbar durch Adsorption Alkaloid ein, da die Resultate niedriger ausfallen als ohne diese Reinigung. Noch größer sind allerdings die Verluste nach der Methode des D.A.B. 5, bei der wir wie bei der Rinde den Aufschluß mit Salzsäure vermissen.

Berücksichtigt man diese Erfahrung bei der Gehaltsbestimmung in den Tinkturen, so stößt man auf keine besonderen Schwierigkeiten. Die Verjagung des Alkohols läßt sich auf die eben geschilderte Weise ohne Mühe durchführen.

Analysen.

Cortex Chinae					
	Keller-Fromme	4.9%.			
	D. A. B. 6	4.9,	4.9,	4.9,	5.0%.
Chinafluidextrakt					
	Keller-Fromme	3.8%.			
	D. A. B. 6	4.1,	4.1,	4.1%.	
Extractum Chinae spirituosum					
	D. A. B. 5	5.6,	5.7,	5.6%.	
	D. A. B. 6	13.3,	13.4,	13.2%.	
Tinctura Chinae					
	D. A. B. 6	drei Analysen 0.82%.			
Tinctura Chinae composita					
	D. A. B. 6	0.41,	0.41,	0.41%.	

Granatrinde.

Sowohl die Rinde des Stammes, als auch die der Wurzel von Punica Granatum enthält mehrere einander nahestehende Alkaloide: Pelletierin, Isopelletierin, Pseudopelletierin und Methylisopelletierin. Von ihnen ist Pelletierin das Hauptalkaloid.

Wie die Chinarinde, so enthält auch die Granatrinde eine bedeutende Menge Gerbsäure. Wenngleich sich hier ein Aufschluß mit Salzsäure vermeiden läßt, kann man von der Anwendung eines starken Alkalis, der Natronlauge, nicht absehen. Das D.A.B. 5 verwendet auf 12 g Droge nur 5 g Natronlauge — eine Menge, die nach Literaturangaben nicht genügen soll, um die als Tannate vorliegenden Alkaloide in Freiheit zu setzen[14,15,16]). Keller-Fromme[17]) wenden auf 7 g Droge 7 g 15%ige Natronlauge an. Um die notwendige Menge der Natronlauge festzustellen, wurden zunächst Bestimmungen unter Verwendung von 15, 10 und 6 g 15%iger Lauge auf je 6 g Droge ausgeführt. Die Resultate zeigten, daß man bei Anwendung von 6 g

14) Dichgans, Apoth.-Ztg. 319 (1920).
15) Keller-Fromme, Apoth.-Ztg. 427/30 (1924).
16) Dieterle, Archiv d. Pharm. 84 (1923).
17) Caesar und Loretz. Jahresbericht 215 (1924).

einen Unterwert, bei Anwendung von 10 und 15 g jedoch übereinstimmende Werte erzielte.

Warum braucht man soviel Natronlauge? Da die Wasserlöslichkeit des Pelletierins recht groß ist (1 + 20) würde bei Anwendung von wenig Natronlauge nach dem Nernstschen Verteilungssatz ein nicht geringer Teil der Alkaloide bei einmaliger Ausschüttelung mit Äther in der wässerigen Phase verbleiben und sich so der Bestimmung entziehen. Wendet man dagegen Alkali im großen Überschuß an, so wird die Löslichkeit der Alkaloide in der wässerigen Phase vermindert und in dem organischen Lösungsmittel erhöht. Die vom D.A.B. 5 vorgeschriebene Alkalimenge mit 7.5%iger Natronlauge trägt diesem Umstand nicht Rechnung.

Durch die Reinigung der Rohalkaloidlösung wird dieser Fehler noch vergrößert. Letzteren machen auch Keller-Fromme, nachdem sie zuvor richtig mit 15%iger Natronlauge die Aussalzung bewirkt haben. Benutzt man dagegen die nur durch Filtration geklärte, noch schwach trübe Flüssigkeit, so erhält man höhere Resultate, die aber auch durch anhängendes Natriumhydroxyd bedingt sein könnten. Eine Reinigung war daher unentbehrlich. Es wurde also die Klärung mit Wasserzusatz beibehalten, das Wasser aber, nachdem es seinen Zweck erfüllt hatte, durch Zugabe von entwässertem Natriumsulfat wieder gebunden. Die Resultate der Analysen erwiesen die Richtigkeit dieses Vorgehens. Sie erhöhten sich nach der Natriumsulfatzugabe gegen die nach Keller-Fromme erhaltenen.

Erhielt man auf diese Weise eine einwandfreie klare Alkaloidlösung, so mußte man auch bei der Entfernung des Lösungsmittels den Eigenschaften des Pelletierins Rechnung tragen; obwohl Pelletierin erst bei 195° siedet, verdampft es doch schon merklich bei gewöhnlicher Temperatur. Bereits Fromme[18]) hat darauf hingewiesen, daß beim Abdampfen einer ätherischen Lösung der Granatrindenalkaloide Verluste eintreten. Diese Angaben werden von H. Dieterle[19]) bestätigt, eine Tatsache, der die Methode des D.A.B. 5 nicht gerecht wird, da es die ätherische Alkaloidlösung durch Destillation vom Äther befreit. Keller-Fromme sehen von einer Destillation ab und lassen die Alkaloidlösung direkt mit $n/_{10}$ Salzsäure ausschütteln. Vermeidet man auch dadurch die Verflüchtigung von Alkaloiden, so werden andererseits in der Droge enthaltene und in Äther übergegangene Aminbasen als Alkaloid mitbestimmt. Um diese beiden Fehlerquellen zu umgehen, wird die ätherische Alkaloidlösung nach D.A.B. 6 durch Einblasen eines trockenen Luftstromes mittels eines Handgebläses zur Hälfte vom Äther befreit und dann nach Zugabe von $n/_{10}$ Salzsäure der noch verbleibende Äther unter häufigem Umschütteln abdestilliert.

Analysen.

Cortex Granati

D. A. B. 6 ohne Anwendung von Natriumsulfat 0.47%.
D. A. B. 6 unter Anwendung von Natriumsulfat 0.52%.

---

18) Caesar und Loretz, Jahresbericht 1924.
19) Arch. d. Pharm. 83 (1923).

Die Brechwurzel und ihre Präparate.

Nach Arbeiten von Fromme[20]) und Frerichs[21]) sind von den vorhandenen Alkaloiden nur Emetin und Cephaelin in Äther löslich, während Psychotrin, das arzneilich wertlos sein soll, hierin so gut wie unlöslich ist[22]). Nach dem D.A.B. 5 wird die Wurzel nach Alkalizusatz mit einem Gemisch von Ätherchloroform ausgezogen; es gelangen daher alle drei Basen zur Bestimmung. Das D.A.B. 6 hat Äther als Extraktionsmittel gewählt, um nur die wirksamen Alkaloide auszumitteln. Vergleichende Versuche bewiesen übrigens bei den untersuchten Drogen, daß der Unterschied in den Ergebnissen nicht sehr groß ist. Weiter wurde durch Analysen festgestellt, wieviel Äther erforderlich ist. Bei einer Einwage von 2.5 g genügten 25 g Äther.

Die Wahl des Alkalis fiel bei der Brechwurzel aus den im allgemeinen Teil erwähnten Gründen auf Ammoniakflüssigkeit, zumal Fromme[23]) gefunden hatte, daß Natronlauge oder Natriumcarbonat einen Teil der Ipecacuanha-Alkaloide (Phenolbasen) in der wässerigen Phase zurückhalten.

Infolge des hohen Stärkegehaltes der Droge ließ sich die Reinigung der ätherischen Alkaloidlösung leicht erreichen. Durch Zugabe einer geeigneten Wassermenge ballt sich das alkalische Drogengemisch beim Schütteln schnell zusammen und man erzielt eine klare ätherische Lösung. Die Beobachtung, daß ein Wasserzusatz zu niedrigeren Resultaten führte, wie Dichgans[24]) sie erwähnt, konnte bei der Mengenwahl nach D.A.B. 6 nicht bestätigt werden.

Eine nochmalige Ausschüttelung läßt sich bei der Gehaltsbestimmung der Brechwurzel vermeiden. Wird der Abdampfrückstand der Ätheralkaloidlösung in wenig Alkohol gelöst und mit $n/_{10}$ Salzsäure versetzt, so entsteht eine emulsionsartig feine Verteilung des in sehr geringen Mengen vorhandenen Fettes. Der Titrationsumschlag mit Methylrot ist trotz einiger Trübung der Flüssigkeit gut zu beobachten. Ein zweimaliges Abdunsten des Alkaloidrückstandes mit je 5 ccm Äther erweist sich nach den Analysenresultaten als nicht notwendig.

Das D.A.B. 6 läßt aus der Brechwurzel ein Fluidextrakt und eine Tinktur herstellen und in ihnen den Alkaloidgehalt bestimmen. Betreffs der Verjagung des zur Herstellung verwendeten Alkohols sei auf das bei der Chinarinde Gesagte hingewiesen. Bei dem Fluidextrakt konnte ein Abdampfen der geringen Alkoholmenge vermieden werden. Der geforderte Mindestgehalt an Alkaloiden ist auf 1.8% festgesetzt, obgleich das Ergänzungsbuch zum D.A.B. 5 1.94% fordert. Die zur Prüfung gelangenden Präparate enthielten im Durchschnitt nur rund 1.7%. Da das D.A.B. 5 von Radix Ipecacuanhae

---

[20]) Caesar und Loretz, Jahresbericht 1902.

[21]) Archiv d. Pharm. 240, 390.

[22]) Lowin, Dissertation Rostock, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanhaalkaloide.

[23]) Caesar und Loretz, Jahresbericht 1902.

[24]) Dichgans, Apoth.-Ztg. 370 (1914).

einen Prozentgehalt von 1.99 fordert, wird somit ein geringer Alkaloidverlust bei der Herstellung des Extraktes berücksichtigt.

Da bei dem Fluidextrakt und auch bei der Tinktur die Droge als Quellmittel bei der Reinigung der ätherischen Alkaloidlösung wegfällt, muß hier mit Traganth geklärt werden. Die Methode der Rücktitration ist gewählt, da bei direkter Titration der Umschlag in der etwas trüben Flüssigkeit nur schwer zu erkennen ist.

Analysen.

Radix Ipecacuanhae D.A.B. 6	2.3,	2.3,	2.2%.
Extractum Ipecacuanhae fluidum D.A.B. 6	1.71—1.74%.		
Tinctura Ipecacuanhae D.A.B. 6	0,21,	0.21,	0.21%.

Der Brechnußsamen und seine Präparate.

Bei Ausführung der Alkaloidbestimmung (Strychnin und Brucin) mußte bei der Wahl des Alkaloids die hornartige Beschaffenheit des Endosperms berücksichtigt werden. Das D.A.B. 5 wird dem gerecht, indem es zur Alkalisierung Natronlauge verwendet. Aus den im allgemeinen Teil erwähnten Gründen war trotzdem gerade hier die Benutzung eines milderen Alkalis wünschenswert. Die Resultate der Bestimmungen beim Alkalisieren mit Ammoniakflüssigkeit, Natronlauge und Natriumcarbonatlösung, sowie mit Natriumcarbonatlösung allein wiesen jedoch genügende Übereinstimmungen auf. Die Wahl fiel auf Natriumcarbonatlösung, da Soda als Alkali nicht zu stark ist, andererseits jedoch genügend ätzende Eigenschaften besitzt, um das harte Endosperm schnell zu durchdringen.

Wie bei der Gehaltsbestimmung der Chinarinde mußte als Alkaloidlösungsmittel eine Mischung von Chloroform und Äther benutzt werden. Die Reinigung der Rohalkaloidlösung ließ sich, wie bei der Gehaltsbestimmung der Brechwurzel, durch Zusatz einer geeigneten Wassermenge erreichen, da die dicken und sehr porösen Zellmembranen des Endosperms eine große Quellfähigkeit in Wasser besitzen. Destilliert man von der so gereinigten Alkaloidlösung das Lösungsmittel ab, so verbleibt infolge des hohen Fettgehaltes der Droge ein sehr umfangreicher Rückstand. Löst man diesen in wenig Weingeist auf und verdünnt die Lösung mit etwas Wasser, so erhält man eine zur Titration ungeeignete milchig trübe Flüssigkeit. Die zur Beseitigung der Trübung empfohlene Zugabe von Chloroform und Alkohol ist nicht zweckmäßig, da bei der Titration in Nähe des Neutralpunktes der Indicator in die Chloroformalkoholmischung übergeht. Eine Ausschüttelung läßt sich daher nicht vermeiden. Wird die zu zwei Drittel abdestillierte Chloroformätheralkaloidlösung nach genügendem Ätherzusatz direkt mit $n/_{10}$ Salzsäure ausgeschüttelt, so erhält man eine vollkommen klare, gut titrierbare Flüssigkeit.

Günstiger liegen die Verhältnisse bei den aus Brechnußsamen hergestellten Präparaten (Extrakt und Tinktur). Diese enthalten

[25]) Caesar und Loretz, Jahresbericht 1924, 215.

entsprechend ihrer Darstellungsweise wenig Fett, so daß hier eine Ausschüttelung vermieden werden kann. Während bei der Gehaltsbestimmung in Extractum Strychni — aus unentfettetem Samen hergestellt — nach Keller-Fromme[25]) die Titrationsflüssigkeit verhältnismäßig stark mit Fettbestandteilen verunreinigt ist, ist dieser Übelstand nach D. A. B. 6 vermieden, da zur Herstellung des Extraktes entfettete Samen dienen.

Da das Extrakt stark gerbsäurehaltig ist, finden wir hier ähnliche Verhältnisse, wie bei der Chinarinde vor. Ein Aufschluß des Extraktes, zu dem hier verdünnte Schwefelsäure benutzt wird, ist erforderlich. Ohne diesen fallen die Resultate der Analysen zu niedrig aus.

Dem Aufschluß folgt eine annähernde Neutralisation der zugesetzten Säure durch Natronlauge und die Abscheidung des Alkaloides durch Natriumcarbonatlösung.

Wie bei der Bestimmung in den Präparaten aus der Brechwurzel ist auch hier die Anwendung von Traganth als Quellmittel erforderlich.

Die Analysenergebnisse nach D.A.B. 6 fallen bei dem Extrakt etwas niedriger aus als nach den Methoden der 4. und 5. Ausgabe und decken sich etwa mit den nach Keller-Fromme erhältlichen. Worauf die Differenz zurückzuführen ist, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Für eine gute Bestimmung ist wichtig, daß man vor dem völligen Abdunsten der Chloroformätherlösung die vorgeschriebene $n/_{10}$ Salzsäure und Wasser zufügt, da sonst das Auflösen des an den Kolbenwandungen anbackenden Rückstandes erschwert ist. Andererseits ist auf eine vollkommene Entfernung des Ätherchloroformgemisches nach der Zugabe zu achten, da die Gegenwart von Chloroform die Resultate ungünstig beeinflußt.

Analysen.

Semen Strychni				
	Eberhard	2.54%.		
	Keller-Fromme	2.57%.		
	D.A.B. 6	2.6%.		
Extractum Strychni				
	Keller-Fromme	16.75%.		
	D.A.B. 6	17.0,	17.2,	17.3%.
Tinctura Strychni				
	D.A.B. 6	0.25—0.26%.		

Tollkirschen- und Bilsenkrautblätter und ihre Präparate.

Bei der Bestimmung des Alkaloidgehaltes in den Blättern ist die Erzielung einer klaren Rohalkaloidlösung insofern besonders schwierig, als das im reichen Maße vorhandene und sich in Äther lösende Chlorophyll und Harz die Bildung von feinsten Suspensionen aus den sehr fein gepulverten Blättern begünstigen. Sowohl beim Arbeiten nach der Vorschrift des D.A.B. 5, als auch nach der von Keller-Fromme[26]) und Eberhard[27]), tritt häufig der Fall ein, daß die

[26]) Caesar und Loretz, Jahresbericht 1924, 269.
[27]) Apoth.-Ztg. 1923, 318.

zur Titration gelangende salzsaure Alkaloidlösung schwach grün gefärbt ist, wodurch der Umschlag der Titration nur schwer erkennbar wird. Bei der Methode des D.A.B. 5 dauert die Trennung der aus obigen Gründen bei der Ausschüttelung mit 1/4%iger Salzsäure hervorgerufenen Emulsionen ganz übermäßige Zeit. Die Kellersche Methode sieht eine vorherige Klärung des Extraktionsansatzes mit Wasser vor, kann aber trotzdem die weitere Reinigung nach D.A.B. 5, wenn auch modifiziert, nicht vermeiden.

Es waren daher zunächst folgende Fragen zu lösen:

1. Wie erhält man eine vollkommen klare Ätherlösung?

2. Wie kann man eine mehrmalige Reinigung und Anwendung von Chloroform (Emulsionsbildung) umgehen?

3. Kann man bei direkter Ausschüttelung der Ätheralkaloidlösung mit $n/_{10}$ Salzsäure gute Resultate erzielen?

Versuche, aus der Droge einen wässerigen Auszug herzustellen und so die Lösung von Chlorophyll möglichst zu vermeiden, schlugen fehl. Man erhielt nur wenig Filtrat, auch ist dieses zwar klar, aber stark gefärbt. Weiterhin wurde das Drogenpulver mit essigsaurer Tonerde behandelt und nach dem Trocknen unter Ätherzusatz alkalisiert. Das sich bildende Aluminiumhydroxyd sollte Verunreinigung zurückhalten. Der Erfolg blieb jedoch aus. Eine Klärung unter Traganthzusatz versagte ebenfalls. Man brauchte zum Zusammenballen des Gemisches sehr viel Traganth, ohne das gewünschte Ziel zu erreichen. Auch durch Zugabe von Bleiessig konnte keine Klärung erreicht werden.

Schließlich wurde durch Dextrin ein Zusammenballen der Droge erreicht, doch keine Klärung der Ätheralkaloidlösung, selbst wenn man dem Gemisch noch Talkum zusetzte. Nun wurde versucht, nach Zusammenballen der Droge mit Dextrin und Abgießen des Äthers diesen durch Zugabe von Dextrinlösung und Talkum zu klären. Der Erfolg war zufriedenstellend. Man erhielt klare Lösungen, die beim Ausschütteln nicht emulgierten und kaum gefärbte salzsaure Lösungen gaben. Versuche haben gelehrt, daß man auch ohne Dextrin zum gleichen Ziele kommt. Nach einigem Stehen läßt sich eine genügende Menge ätherischer Alkaloidlösung von dem alkalischen Drogengemisch abgießen. Schüttelt man darauf die abgegossene Lösung mit Talkum, setzt danach wenig Wasser hinzu, schüttelt von neuem und läßt bis zur völligen Klärung mehrere Stunden stehen, so gelingt die Ausschüttelung mit $n/_{10}$ Säure schnell und ohne Emulsionsbildung. Die Titrationsflüssigkeit ist kaum gefärbt. Die Resultate stimmen überein. Wichtig ist, daß die Ätherlösung völlig blank ist; selbst der geringste Schleier, der von fein verteiltem Speckstein und Pflanzenteilen herrührt, führt zu Überwerten bis zu 100%. Vermutlich ist an diesen feinst suspendierten Teilchen Ammoniak so fest adsorbiert, daß es sich beim Abdestillieren des Äthers nicht verflüchtigt, während es dann beim Ausschütteln mit $n/_{10}$ Säure an diese gebunden wird und so einen Überwert hervorruft.

Unter Berücksichtigung des geringen Alkaloidgehaltes der Blätter mußte man von der Anwendung einer kleineren Menge als 10 g

(Belladonna) bzw. 20 g (Hyoscyamus) Droge absehen, da selbst kleinste Unterschiede im Analysengang bei der Titration durch den geringen Säureverbrauch das Ergebnis der Bestimmung stark beeinflussen würden. Die Materialersparnis ist trotzdem im Vergleich zum D.A.B. 5 erheblich.

Von Präparaten der Tollkirschen- und Bilsenkrautblätter sind im Arzneibuch nur die Extrakte vorgesehen. Hier fiel die Schwierigkeit, die man bei der Gehaltsbestimmung in den Blättern zu überwinden hatte, fort, da die Extrakte chlorophyllarm sind. Schon bei der Reinigung der ätherischen Alkaloidlösung mittels Traganth wird eine klare und nur wenig gefärbte Lösung erzielt. Der beim Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand wird in wenig Alkohol aufgenommen und dann mit 5 ccm $n/_{10}$ Salzsäure und 5 ccm Wasser versetzt. Man erhält eine nur schwach gefärbte und leicht getrübte Flüssigkeit, in der der Farbumschlag gut sichtbar ist. Die wenigen Verunreinigungen, haben keinen Einfluß auf die Resultate der Bestimmungen, da ein Einschluß von Alkaloid durch Auflösen des Rückstandes in Alkohol vermieden wird.

Analysen.

Folia Belladonnae	
Keller-Fromme	0.5%
D.A.B. 6	0.5—0.51%
Folia Hyoscyami	
D.A.B. 6	0.074—0.076%
Extractum Belladonnae	
D.A.B. 6	1.30—1.32%

Arecasamen.

Die Areca- oder Betelnüsse, die Samen von Areca catechu, enthalten neben größeren Mengen Fett (14%) und Gerbstoff außer geringen Mengen anderer Alkaloide Arecolin und Guvacin. Da Arecolin im Gegensatz zu Guvacin in Äther leicht löslich ist, kann man durch Wahl dieses Lösungsmittel die Bestimmung des therapeutisch allein wichtigen Arecolins getrennt durchführen.

Bei der Ausarbeitung der Gehaltsbestimmung waren zunächst vergleichende Versuche zwischen der Methode des Schweizer Arzneibuches und der nach Keller-Fromme[28]) auszuführen. Beide Methoden erwiesen sich als nicht einwandfrei, da man nach der Behandlung mit Äther und Ammoniakflüssigkeit eine trübe ätherische Alkaloidlösung erhielt, die zur Ausführung einer genauen Bestimmung ungeeignet war. Dieser Übelstand konnte durch Anwendung der bereits bei Folia Belladonnae erwähnten „Talkklärung“ behoben werden.

Eine weitere Fehlerquelle dieser Methoden beruht auf der Vernachlässigung der großen Löslichkeit des Arecolins in Wasser. Um sie auszuschalten setzt das D.A.B. 6 nach dem Durchschütteln mit Äther 10 g entwässertes Natriumsulfat zu, wodurch das Wasser chemisch gebunden und der Fehler vermieden wird. Man erhält dann

[28]) Caesar und Loretz, Jahresbericht 288 (1924).

um etwa 0.05% höhere Resultate. Die darauf vorgeschriebene Klärung mittels Talkum, die zur Erleichterung der Abscheidung der Verunreinigungen einen geringen Wasserzusatz erfordert, ist unumgänglich. Die Wassermenge muß dabei auf das möglichste beschränkt werden, um den dadurch eintretenden Alkaloidverlust auf das kleinste Maß herabzusetzen. Der hier eintretende Alkaloidverlust dürfte dem oben gebuchten Gewinn etwa gleichkommen.

Der Vorzug der Schweizer Methode liegt darin, daß nach ihr die Extraktion der Alkaloide durch viertelstündiges Schütteln erfolgt, während Keller-Fromme eine einstündige Maceration vorschreiben, wobei eine Verseifung von Arecolin kaum ausbleiben dürfte. Das D.A.B. 6 hat die Macerationsdauer auf 10 Minuten abgekürzt.

Da die Wahl von Ammoniakflüssigkeit als Alkali wegen des hohen Gerbstoffgehaltes auf Bedenken stoßen könnte, wurden auch Analysen unter Verwendung von Natriumcarbonatlösung ausgeführt. Hierbei erwies sich eine Klärung der ätherischen Lösung als unnötig, doch fielen die Resultate bedeutend niedriger aus. Man mußte daher von der Anwendung von Natriumcarbonatlösung absehen.

Arecolin ist bereits bei 100° verhältnismäßig leicht flüchtig. Bei gänzlichem Abdestillieren des Äthers kann ein Alkaloidverlust eintreten. Außerdem erhält man nach den erwähnten Methoden einen stark fetthaltigen Destillationsrückstand, der selbst nach Behandlung mit Alkohol keine genaue Titration erlaubt. Das D.A.B. 6 läßt daher die zu etwa zwei Drittel abdestillierte ätherische Lösung mit $n/_{10}$ Salzsäure ausschütteln und die unverbrauchte Säure mit $n/_{10}$ Lauge zurücktitrieren. Bei der Prüfung des abdestillierten Äthers auf Alkaloidanwesenheit erhielt man in der salzsauren Ausschüttelung dieses Äthers mit Mayers Reagens nur eine geringfügige Opalescenz.

Analysen.

Semen Arecae			
	Keller-Fromme	0.35	0.37%
	Schweizer Arzneibuch	0.47%	
	DAB. 6	0.45	0.46%

Bestimmung des Morphingehaltes in Opium und seinen Präparaten.

Opium, Opiumtinktur und -extrakt.

Neben der mikroskopischen Prüfung ist für die Bewertung des Opiums die Bestimmung des Morphingehaltes von größter Bedeutung. Eine umfangreiche Literatur beweist, daß diese Bestimmung auf mancherlei Schwierigkeiten stößt[29]).

Nach der Vorschrift des D.A.B. 5 werden aus einem wässerigen Opiumauszug zunächst die Nebenalkaloide durch Ammoniak gefällt und sofort abfiltriert. Durch weiteren Zusatz von Ammoniak zu dem

[29]) Es sei auf die Literatursammlung von A. Heiduschka und M. Faul hingewiesen. Archiv d. Pharm. 441 (1917).

Filtrat wird danach das Morphin in Freiheit gesetzt, durch Schütteln mit Essigäther werden die restlichen Nebenalkaloide entfernt und das Morphin zur Kristallisation gezwungen. Nach dem Sammeln und Trocknen bei 100° folgt die Auflösung in n/10 Salzsäure und die Rücktitration der unverbrauchten Säure.

Diese Methode genügt den Anforderungen der Praxis. A. Heiduschka und C. Kreuzer[30]) bewiesen jedoch 1913, daß auch die Resultate dieser Vorschrift nicht ganz einwandfrei seien. Sie stellten fest, daß die Werte bei gefälschtem Opium mit zu geringem Morphingehalt stets zu niedrig ausfielen. Dieser Fehler konnte durch die Löslichkeit des Morphins in Ammoniakflüssigkeit bedingt werden. Mit der Lösung dieser Frage beschäftigten sich Heiduschka und Faul[31]). Sie stellten fest, daß die Löslichkeit des Morphins in einer wässerigen Ammoniaklösung nicht proportional der Konzentration des Ammoniaks ist, sondern daß die Löslichkeit langsamer zunimmt als der Konzentration des Ammoniaks entspricht. Auf Grund praktischer Versuche und theoretischer Berechnung zeigen sie, daß die Löslichkeit des Morphins in Ammoniak dessen Hydroxylionenkonzentration proportional ist. Vergleichende Analysen mit n/10 Morphinhydrochloridlösung führen sie zu der Annahme, daß die Anwendung der 1.75fachen äquivalenten Menge Ammoniak erforderlich ist, um den theoretisch berechneten Wert zu erhalten. Theoretisch würde sich nach diesen Arbeiten für die D.A.B.5-Methode bei 12%igem Opium ein Morphinverlust von 0.105% errechnen lassen. Bei morphinarmem Opium würde sich mit Zunahme des Ammoniaküberschusses dieser Fehler noch vergrößern. Bestimmungen in Milchzucker-Morphin-Verreibungen weisen auf die Anwendungsmöglichkeit obiger Korrektur hin.

Der Ammoniakzusatz der Vorschrift des D.A.B. 5 entspricht den von Eugen Dieterich[32]) empirisch an Opium ermittelten Mengen; er wäre nach obiger Theorie zu hoch. Es scheint jedoch fraglich, ob man die unter Anwendung reinster Morphinlösung erhaltenen Resultate mit denen aus den wässerigen von den Nebenalkaloiden befreiten Opiumauszügen erhaltenen ohne weiteres vergleichen kann. Die sonstigen Extraktivstoffe sind wohl geeignet, die Verhältnisse zu verändern, so daß bei der Wahl zwischen der empirisch oder der theoretisch ermittelten Ammoniakmenge eher die erstere vorzuziehen ist.

Wie wir bereits im allgemeinen Teil erwähnten, verlangt das D.A.B. 6 eine „Wert"-Bestimmung der Drogen. Diese Anforderung erfüllt die Methode des D.A.B. 5, da sie genügend zuverlässige Resultate bei einem Morphingehalt des Opiums von etwa 10—20% liefert. Bei geringerem Gehalt an Morphin ist es von untergeordneter Bedeutung, ob die Methode hier genügend zuverlässig arbeitet, da das Opium den geforderten „Wert" doch nicht besitzt.

Die vom D.A.B. 6 im wesentlichen übernommene D.A.B. 5-Methode läßt stets die gleiche Menge von Ammoniak anwenden, ohne

---

30) Apoth.-Ztg. 835 (1913).
31) Archiv d. Pharm. 441 (1917).
32) Pharm. Zentralhalle 591 (1890).

Rücksichtnahme auf den schwankenden Säure- und Morphingehalt des Opiums. Es bleiben daher stark wechselnde Mengen von Ammoniak im Überschuß, und davon ist die Größe der Fehler abhängig. Durch Zusatz eines Puffers — Chlorammonium nach Schousen[33]) und Borax nach Hansen[34]) — wird diese Fehlerquelle nahezu ausgeschaltet (p_H 8.7—8.5). Zum gleichen Ergebnis kommt man nach der Kalkmethode, die im folgenden besprochen wird.

Die Kalkmethode.

Das Wesen der Kalkmethode besteht darin, daß z. B. 5 g des Ausgangsmaterials (Opium) mit 1.5 g Ätzkalk, der mit 0.5 g Wasser frisch gelöscht ist, verrieben und in 47 g Wasser eingetragen werden. Es fallen Narkotin und die Nebenalkaloide als Basen aus, die von dem wasserlöslichen Calciummorphinat durch Filtration getrennt werden. Durch Zusatz von 1 g Chorammonium zu 30 g des Filtrates wird das Morphin in Freiheit gesetzt und durch Schütteln mit Essigäther oder Ätheralkohol zur Ausscheidung und Kristallisation gebracht. Da sich stets nur so viel Chlorammonium umsetzt, wie zur Umsetzung des Calciumhydroxydes gebraucht wird, ist der Überschuß von Ammoniak hierdurch auf ein ganz geringes und fast konstantes Maß reduziert. Die Anwendung einer besonderen Pufferung ist unnötig, da das in erheblichem Überschuß zugesetzte Ammoniumchlorid bereits in diesem Sinne wirkt. Der Fehler ist daher ein konstanter und kann bei der Berechnung berücksichtigt werden. Leider macht das D.A.B. 6 davon nur Gebrauch beim Opiumkonzentrat, aber nicht beim Narkophin.

Die weitere Verarbeitung erfolgt dann nach den Angaben des D.A.B. 5. Zur Abscheidung der Morphinkristalle und zur gleichzeitigen Entfernung der wasserlöslichen Basen (Kodein) war die Wahl zwischen Essigäther und Ätheralkohol zu treffen. Das Löslichkeitsverhältnis beider für Morphin ist etwa dasselbe. Die Erfahrung zeigte, daß die Anwendung von Ätheralkohol vielfach vorzuziehen ist.

Für die glatte Trennung der ätherischen Phase von der wässerigen spielt nach unseren Versuchen die Konzentration der Lösung eine große Rolle. Bei manchen Opiumsorten und daraus dargestellten Konzentraten konnten wir beobachten, daß z. B. nach dem Vorschlage der Niederländischen Pharmakopöekommission[35]) bereitete Kalkauszüge nach Zusatz von Ammoniumchlorid beim Schütteln mit Äther oder Essigäther selbst innerhalb 24 Stunden untrennbare Emulsionen bildeten, während bei verdünnteren Kalkauszügen diese gefürchtete Erscheinung nicht auftrat.

Bestimmung des Morphingehaltes in Opiumkonzentrat und Narkophin.

Es hätte nahegelegen, bei den Morphinbestimmungen in Opiumkonzentrat und Narkophin die bei den sonstigen morphinhaltigen Präparaten des D.A.B. 6 beibehaltene Arbeitsvorschrift des D.A.B. 5

33) Farmazevtik Tidende 482 (1922).
34) Schweizer Apoth.-Ztg. 651 (1924).
35) Pharm. Weekblad, Nr. 9 (1925).

ebenfalls zu befolgen. Es zeigte sich jedoch, daß selbst bei sinngemäßer Abänderung der Vorschrift Unterwerte erhalten wurden, die das Verfahren ungeeignet erscheinen ließen. Anneler hat dieselben Beobachtungen gemacht und die Entstehung der Unterwerte darauf zurückgeführt, daß der durch Ammoniakzusatz entstehende, sehr umfangreiche Alkaloidniederschlag gar nicht rasch genug abfiltriert werden kann, um das Auskristallisieren eines Teiles des in Freiheit gesetzten Morphins auf und in dem Filter zu verhindern. Wir haben versucht, diese Fehlerquelle durch einen Zusatz von Seesand auszuschalten. Zwar erhielten wir hierbei bessere Werte; sie blieben jedoch hinter den nach der Kalkmethode erhaltenen immer noch um mindestens 2% zurück. Diese Beobachtung gilt nur für Opiumpräparate, nicht aber für Opium selbst, da hier die Kristallisation wegen der Anwesenheit von Opiumextraktivstoffen viel später einsetzt.

Auch bei der modifizierten Kalkmethode nach Anneler bleiben die Resultate zu niedrig. Der Autor fand den Fehlbetrag an Morphin in den Mutterlaugen der Bestimmung. Er schüttelte die Filtrate mit einer Isobutylalkohol-Chloroform-Mischung aus und dampfte das Lösungsmittel ein. Dabei wurde festgestellt, daß der Äther nur Spuren Morphin enthielt, die wässerige Lösung hingegen recht erhebliche Mengen. Der Fehler ist ein konstanter. Für 50 ccm Mutterlauge sind zu der gefundenen Morphinmenge 30 mg Morphin zu addieren. Das D.A.B. 6 hat für Opiumkonzentrat eine Kalkmethode mit Korrektur nach Anneler aufgenommen.

Das Narkophin soll ein Doppelsalz der zweibasischen Mekonsäure mit Morphin und Narkotin sein:



$$[(C_{17}H_{19}O_3N)(C_{22}H_{23}O_7N)]C_7H_4O_7 + 4\,H_2O.$$

Stört auch nach Heiduschka und Faul[36]) die Mekonsäure die Morphinbestimmung im Opium nach D.A.B. 5 nicht, so ist doch mit Sicherheit zu erwarten, daß mit dem Niederschlag der Nebenalkaloide recht erhebliche Mengen an Morphin mit ausfallen, da ja alle die Kristallisation des Morphins verlangsamenden Ballaststoffe fehlen. Unterwerte sind also unausbleiblich. Deshalb hat das D.A.B. 6 eine Kalkmethode vorgeschrieben.

Es wäre durchaus möglich gewesen, im Filtrat von dem durch Zusatz von Natriumacetat bewirkten Narkotinniederschlag die Morphinbestimmung auszuführen. Das D.A.B. 6 hat davon keinen Gebrauch gemacht, obwohl die Morphinbestimmung dadurch exakter wirkt. Es hat es vorgezogen, das Ausgangsmaterial unmittelbar für die Morphinbestimmung zu verwenden. Um brauchbare Resultate zu erhalten, ist es notwendig, den durch die Kalkbehandlung entstehenden Niederschlag der Nebenalkaloide durch einen Zusatz von Seesand zu zwingen, sich beim Schütteln dichter zusammenzuballen. Ohne diese Vorsichtsmaßregel können die Bestimmungen etwa um 5% zu niedrig ausfallen.

---

36) Archiv d. Pharm. 255, 482 (1917).

Analysen.

Opiumkonzentrat. Siehe Anhang.
Narkophin (Morphinbestimmung)
D.A.B. 6 (Ohne Seesandzusatz) 25.2%
D.A.B. 6 29—32%.

B. Indikator Methylorange.

Bestimmung des Narkotins in Narkophin.

Neben den stärker basischen Alkaloiden wie Morphin, Codein, Thebain und Papaverin enthält das Opium auch eine Anzahl Alkaloide von nur schwach basischem Charakter. In Verbindung mit Morphin und Mekonsäure findet das Narkotin als Narkophin arzneiliche Verwendung. Seine Bestimmung ist zur einwandfreien Prüfung des Präparates erforderlich. Versetzt man eine wässerige Morphin-Narkotin-Mekonat-Lösung mit Natriumacetatlösung, so fällt Narkotin nach einigem Stehen quantitativ als flockiger Niederschlag aus, der bald darauf kristallinisch wird. Man sammelt den Niederschlag und wäscht ihn mit Wasser bis zur Mekonsäurefreiheit aus: Das ablaufende Filtrat darf durch Eisenchloridlösung nicht mehr rot gefärbt werden. Die Titration des so gewonnenen Narkotins stößt auf keinerlei Schwierigkeiten. Nach Lösung in $n/_{10}$ Salzsäure und Filtration wäscht man Kölbchen und Filtrat gut mit Wasser nach und titriert den Säureüberschuß unter Anwendung von Methylorange als Indikator mit $n/_{10}$ Lauge zurück. Da das Präparat bis zu 1% freie Mekonsäure enthält, andererseits der Wassergehalt nicht ganz konstant ist, ist seine Zusammensetzung geringen Schwankungen unterworfen. Diesem Umstande trägt das D.A.B. 6 bei der Festsetzung der Gehaltsgrenzen Rechnung. Theoretisch wären für die Formeln des D.A.B. 6 $[(C_{17}H_{19}O_3N)(C_{22}H_{23}O_7N)]C_7H_4O_7+4H_2O$ 29.4% Morphin und 42.6% Narkotin zu erwarten. Das D.A.B. 6 fordert einen Gehalt von 29.4—30.5% Morphin und 42—44% Narkotin.

Analysen.

Narkophin (Narkotinbestimmung).
D.A.B. 6 43.7—44.8%.

Hydrastisrhizom und seine Präparate.

Das Hydrastisrhizom enthält außer dem hauptsächlich wirksamen Hydrastin noch reichliche Mengen Berberin und etwas Canadin. Die Bestimmung soll sich nach Möglichkeit auf das Hydrastin allein beschränken. Das D.A.B. 5 hat dafür ein gewichtsanalytisches Verfahren, daß eine sorgfältige Reinigung des abgeschiedenen Alkaloides verlangt. Dichgans[37]) hat als erster gezeigt, daß die Titration des Hydrastins bei Verwendung von Methylorange gut durchführbar ist. Keller-Fromme[38]) haben als Indikator Methylrot vorgeschrieben. Methylorange ist jedoch unbedingt vorzuziehen, da die pH-Stufe der Hydrastinsalzlösungen nahe an 4 liegt. Als Extraktionsmittel verwenden Keller-Fromme Äther, der jedoch reichliche

[37]) Dichgans, Apoth.-Ztg. 499 (1914).
[38]) Caesar und Loretz, Jahresbericht 83 (1924).

Mengen gelb gefärbter Substanzen aufnimmt, so daß nachher die Erkennung des Farbumschlages beim Titrieren fast unmöglich ist. Das D.A.B. 6 entfernt die Hauptmenge der störenden Stoffe durch Fällung mit Petroleumbenzin. Zwar erhält man auch hier keine ganz farblose Titrationsflüssigkeit; man kann jedoch in ihr den Farbumschlag zur Genüge erkennen. Dasselbe Ziel erreicht man mit etwa dem gleichen Erfolge, wenn man das Berberin durch Zugabe von Jodkali in das sehr schwer lösliche Jodid verwandelt, bevor man mit Äther ausschüttelt[39]).

Da das Rhizom nur wenig in dem Äther-Petroleumäther-Gemisch lösliche Bestandteile enthält, gestaltet sich die Reinigung der Rohalkaloidlösung einfach. Durch Schütteln der von dem alkalischen Drogengemisch abgegossenen Lösung mit wenig Wasser wird die gewünschte Klärung erreicht.

Reicher an derartigen Stoffen ist das Fluidextrakt. Entfernt man aus ihm den Alkohol, so erhält man eine sehr stark verunreinigte wässerige Lösung, die das D.A.B. 5 nach Salzsäurezusatz durch Schütteln mit Talkum reinigen läßt. Versuche, diese Klärung zu umgehen, schlugen fehl; man erhielt keine klare Rohalkaloidlösung und die Werte der Bestimmungen auf gewichts- oder maßanalytischem Wege fielen viel zu hoch aus. Entfernte man die Verunreinigungen aus den bei diesen Bestimmungen erhaltenen Alkaloidrückständen durch Ausschütteln der alkalisierten Titrationsflüssigkeit mit Äther, so ergaben die erneuten Bestimmungen auf titrimetrischem Wege das zu erwartende Resultat. Da man von einer Entfernung des Alkohols nicht absehen kann, behält das D.A.B. 6 die Klärung des angesäuerten wässerigen Extraktrückstandes durch Zugabe von Talkum bei. Um unnötige Verluste beim Überspülen des Extraktrückstandes aus einer Schale zu vermeiden, nimmt das D.A.B. 6 die Entfernung des Alkohols in einem Kölbchen vor. Ein Schütteln der Rohalkaloidlösung mit Wasser, wie bei der Bestimmung im Rhizom, ist nach der bereits erfolgten Klärung des wässerigen Extraktrückstandes durch Talkum, nicht mehr notwendig. Bindet man die alkalische Phase durch Zugabe von Tragant, so erhält man eine vollkommen klare Äther-Alkaloid-Lösung.

Analysen.

Rhizoma Hydrastis				
	D.A.B. 6	3.36,	3.28,	3.31%.
Extractum Hydrastis fluidum				
	D.A.B. 5	2.58.		
	D.A.B. 6	2.60.		

Die Bestimmung der Mutterkornalkaloide.

Obgleich die Bestandteile des Mutterkornes wiederholt den Gegenstand eingehender Untersuchungen gebildet haben, ist die Kenntnis über sie immer noch recht unvollständig. Als spezifisch wirksame und chemisch einheitliche Bestandteile gelten namentlich nach den Arbeiten von F. Kraft, G. Barger, H. Dale,

[39]) U.S. Pharmacopoea (Extractum Hydrastis).

F. H. Carr, Th. Tanret und neuerdings von A. Stoll heute folgende Körper:

1. Das Ergotamin, der Träger der uteruscontrahierenden Wirkung, und

2. das Ergotoxin, das Gangrän des Hahnenkammes, Blutdrucksteigerung und Kontraktion des Uterus erzeugt.

Als unspezifische wirksame Bestandteile sind zu nennen:

1. Das p-Oxyphenyläthylamin (Tyramin), dessen Wirkung der des Adrenalins nahe steht,

2. das β-Imidazoläthylamin (Histamin) mit blutdruckerniedrigender Wirkung,

3. das Agmatin, Guanidobutylamin mit blutdruckerniedrigender Wirkung und

4. das Acetylcholin, das blutdrucksenkend und erregend auf die Darmmuskulatur wirkt.

Die beiden erstgenannten, spezifisch wirkenden Alkaloide enthalten je 5 Atome Stickstoff und reagieren sehr schwach basisch. Im Gegensatz zu den unspezifischen Bestandteilen sind sie in Wasser nur sehr schwer löslich. Als geeignete organische Lösungsmittel sind Aceton und Chloroform zu nennen, während Äther in größerer Menge erforderlich ist. Gegen höhere Temperaturen sind die Alkaloide sehr empfindlich. Trotz der schwach basischen Natur liefern sie in reinem Zustande mit den verschiedensten Säuren gut kristallisierende Salze, die im allgemeinen in Wasser nicht sehr leicht löslich sind.

Die Wertbestimmung des Mutterkorns kann entweder auf pharmakologischem oder chemischem Wege vorgenommen werden. Nach Toshio Nasuda[40]) wird am Froschgefäßpräparat entweder die Konzentration des ergotamin-ergotoxinhaltigen Materials aufgesucht, die nach einstündiger Durchströmung der Beine die Adrenalinempfindlichkeit auf 1/10 herabsetzt, oder es werden beide Beine getrennt durchströmt und die Wirksamkeit der das eine Bein durchströmenden Mutterkornlösung wird mit der Wirksamkeit der das andere Bein durchströmenden Ergotoxin- oder Ergotaminlösung verglichen. Als Maß der Wirksamkeit dient die antagonistische Wirkung gegen das gefäßverengende Adrenalin.

Diese pharmakologische Methode ist, wie alle anderen, nach der Ansicht von Straub[41]) nicht ausreichend, und das um so weniger, als zugleich mit der Wirksamkeit der langsam, aber nachhaltend wirkenden, hochmolekularen Basen, Ergotamin und Ergotoxin, die schnell vorübergehende Wirkung leicht löslicher Basen, wie Histamin und Tyramin bestimmt wird.

Auch bei den bisher bekannten chemischen Methoden vermissen wir die Trennung dieser beiden Basenarten.

[40]) Biochem. Zeitschr. 163, Heft 1—3 (1925).
[41]) Privatmitteilung.
[42]) Schw. Pharm. Wochenschr. 32, 121—126.

Der Gang der Bestimmung nach Keller[42]) sieht ein Entfetten der Droge mit Petroläther vor — eine Behandlung, die neben großem Petrolätherverbrauch geraume Zeit in Anspruch nimmt. Keller wendet zur Bestimmung 25 g Mutterkorn an, die er (nach dem Entfetten) mit 125 g Äther unter Anwendung von gebrannter Magnesia als Alkalisierungsmittel extrahiert. Aus der ätherischen Alkaloidlösung gewinnt er durch Ausschüttelung mit $^1/_4$%iger Salzsäure die Alkaloide und führt sie nach Übersättigen der salzsauren Lösung mit Ammoniak durch Ausschütteln in Äther über. Nach Entfernung des Äthers wiegt er den verbleibenden Rückstand.

Der bei gutem Mutterkorne um 0.2% gefundene Wert kann aber nicht als ein Maß der spezifischen Wirksamkeit angesehen werden, da unter den obwaltenden Bedingungen auch nichtspezifische Basen mit zur Wägung gelangen.

Die ausschließliche Bestimmung der spezifisch wirksamen Basen streben Straub und Forst[43]) an, indem sie dem Mutterkorn das gesamte Alkaloid durch Perkolation mit 50%igem Acetonwasser entziehen. Sie vermeiden dadurch die Lösung von Öl. Aus dem bordeauxroten sauren Perkolat fällen sie zunächst durch geeignete Neutralisation die in der Lösung vorhandenen Phosphate des Calciums und entfernen das Aceton danach durch Destillation im luftverdünnten Raume, um eine Zersetzung der wenig beständigen Stoffe zu verhindern. Aus der wässerigen Lösung scheidet sich bei längerem Stehen in der Kälte ein flockiger Niederschlag aus. Er besteht aus Alkaloid, Ergosterin, Pflanzensäurerederivaten und Aschebestandteilen. Das gesammelte, über Schwefelsäure getrocknete Produkt wird zur Abtrennung der Aschebestandteile mit Chloroform gut ausgezogen. Die dunkelbraune Chloroformlösung enthält neben dem Alkaloid noch Sterine, Zersetzungsprodukte und immer noch Salze von Pflanzensäuren. Diese Begleitstoffe lassen sich aus der Chloroformlösung durch Ausfällen mit Äther entfernen.

Die nunmehr vollkommen klare, gelbe Chloroformätherlösung hinterläßt nach dem Verdampfen des Lösungsmittels einen aus glänzenden gelben Schuppen bestehenden Rückstand, der außer dem Alkaloid noch andere ätherchloroformlösliche Stoffe, darunter Sekalonsäure und einen harzartigen gelben Farbstoff, enthält.

Um die Alkaloide zu isolieren, wird der in Äther suspendierte Rückstand mit einer kalt gesättigten Lösung von Sulfanilsäure ausgeschüttelt. Die farblosen sauren Lösungen werden mit Sodalösung übersättigt. Die wasserunlöslichen Alkaloide scheiden sich dabei als weiße Flocken ab, werden gesammelt, im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet und gewogen.

Für die gesonderte Bestimmung der wasserunlöslichen Alkaloide ist diese Methode sehr geeignet. Die Nachprüfung ergab, daß die Perkolation quantitativ verläuft. Die Mutterlaugen, der vom Aceton befreiten Perkolate enthalten nach dem Abfiltrieren des Niederschlages kein Alkaloid mehr, wie ihre Aufarbeitung durch erneute

[43]) Privatmitteilung.

Chloroformausschüttelung zeigte. Die sulfanilsauren Alkaloidlösungen sind wasserklar; die Alkaloide fallen beim Übersättigen mit Natriumcarbonatlösung rein weiß aus.

Ohne Zweifel ist die Methode wissenschaftlich einwandfrei, doch ist ihre Ausführung in der Praxis sehr umständlich. Die Perkolation nimmt 2—3 Tage in Anspruch. Neutralisation und Absetzenlassen der Phosphate einige Stunden. Die Destillation im luftverdünnten Raum, die im Apothekenlaboratorium auf Schwierigkeiten stoßen dürfte, ist wegen starken Schäumens trotz der empfohlenen Zugabe von Oktylalkohol stets zu überwachen; sie erfordert mehrere Stunden. Weiterhin muß man die von Aceton befreite Lösung mehrere Stunden auf Eis lassen. Das nun folgende Absaugen des Niederschlages dauert etwa 10—12 Stunden, die Vakuumtrocknung braucht längere Zeit. Zur quantitativen Bestimmung der mit Natriumcarbonatlösung ausgeschiedenen Alkaloide muß man die Fällung 24 Stunden auf Eis stellen, worauf nach dem Sammeln wiederum eine Vakuumtrocknung erforderlich ist.

Die Methode läßt sich durch geeignete Maßnahmen wesentlich vereinfachen. So kann man die Destillation im luftverdünntem Raume durch Abdunsten des Acetons unter Luftzug ersetzen. Auch läßt sich die durch Ätherzusatz gereinigte Chloroform-Alkaloid-Lösung direkt mit Säure ausschütteln; trotz dieser Änderungen, die eine beträchtliche Zeitersparnis bedeuten, ist die Methode für die Praxis immer noch zu langwierig.

Die Erfahrungen von Straub-Forst ließen sich für die Kellersche Methode nutzbringend verwerten. Zunächst konnte festgestellt werden, daß ein Entfetten des Mutterkornes vor der Bestimmung nicht notwendig ist. Beim Entfernen des Fettes werden die Zellmembranen mehr oder weniger zusammengedrückt und erschweren ein späteres Durchdringen der Droge durch das zugesetzte Lösungsmittel. Beim unentfetteten Mutterkorn löst dagegen der Äther das Öl aus der Zelle heraus und setzt sich an seine Stelle.

Die Klärung der ätherischen Alkaloidlösung bereitet des hohen Ölgehaltes wegen einige Schwierigkeiten. Mit gutem Erfolge kann man die bereits bei der Bestimmung des Alkaloidgehaltes der Tollkirschenblätter erwähnte Klärung durch Schütteln mit Talkum und darauf folgende Wasserzugabe anwenden.

Im Laufe der Arbeit wurde durch entsprechende Versuche bewiesen, daß die Alkaloide bereits durch dreistündiges Stehen des Bestimmungsansatzes unter den gewählten Bedingungen quantitativ in den Äther übergehen. Auch konnte das Verhältnis zwischen Droge und Äther (nach Keller 1 + 5) auf 1 + 3 herabgesetzt werden. Da jedoch nur die wasserunlöslichen Basen zur Bestimmung gebracht werden sollten, waren bedeutend niedrigere Resultate, als die in der Literatur angegebenen zu erwarten. Die Drogenmenge mußte entsprechend vergrößert werden.

Die nach Keller gewonnenen salzsauren Alkaloidlösungen wurden nach Straub-Forst mit Natriumcarbonatlösung gefällt. Das ausfallende Alkaloid war in seinem Reinheitsgrad und in seiner Menge dem nach Straub-Forst erhaltenen gleichwertig.

Da die aus der Droge in dem Äther gelöste Ölmenge unter den Bedingungen der Vorschrift durch die Löslichkeit des Äthers in Wasser ausgeglichen wird, konnte man von einer Korrektur absehen. Wie bereits erwähnt, ist es wünschenswert, die Alkaloide im Vakuum zu trocknen, um eine Oxydation durch den Sauerstoff der Luft zu vermeiden. Dadurch wird diese Vorschrift für die pharmazeutische Praxis reichlich unbequem. Es war daher zu versuchen, ob durch Einführung einer maßanalytischen Methode das Sammeln und Trocknen auf einem gewogenen (!) Filter zu umgehen wäre.

Da die Alkaloide nur äußerst schwach basischen Charakter haben, waren die Aussichten eigentlich sehr gering. Trotzdem wurden entsprechende Versuche angestellt. Als Indikator konnte, nach den im allgemeinen Teil erwähnten Erörterungen, nur Methylorange in Frage kommen.

Das noch feuchte Alkaloid wird durch Überspritzen in ein Becherglas in Wasser suspendiert. Um ein quantitatives Abspritzen zu ermöglichen, ist die Anwendung eines sogenannten, glatten gehärteten Filters (Schleicher & Schüll) erwünscht. Setzt man aus einer Feinbürette $n/_{10}$ Salzsäure hinzu, so zeigt sich, daß sich die Anschüttelung nach Verbrauch der für das mittlere Molekulargewicht zu erwartenden Säuremenge klärt. Konnte man hierdurch einen Anhaltspunkt für die Titration gewinnen, so trat der Umschlag auf Zugabe von Methylorange jedoch nicht ein. Auch bei weiterer Säurezugabe war ein Umschlag nicht zu erkennen. Führte man die Titration weiter, so verstärkte sich die anfangs zwiebelrote Farbe der Lösung, um nach Verbrauch von etwa der fünffachen Menge der vor Indicatorzugabe zugesetzten $n/_{10}$ Salzsäure langsam in Nelkenrot umzuschlagen. Dieses Verhalten läßt darauf schließen, daß von den fünf in den Alkaloiden enthaltenen Stickstoffatomen zunächst nur eines titriert wird (Klärung der Suspension), die Anwesenheit der anderen vier Stickstoffatome jedoch die Erkennung eines Umschlages verhindert. Bei weiterer Zugabe von $n/_{10}$ Salzsäure scheinen sich diese nur teilweise abzusättigen.

Titriert man nun aber die saure Flüssigkeit mit $n/_{10}$ Lauge zurück, so geht überraschenderweise die nelkenrote Farbe der Lösung erst in der Nähe des Neutralisationspunktes (wenn man die Alkaloide als einbasisch betrachtet) in Zwiebelrot über. Erreicht die Rücktitration etwa den Wert der ersten direkten Titration ohne Indikatorzusatz, so ist der Umschlag in Gelb auf 1—2 Tropfen (gleich 0.025 bis 0.05 ccm) genau zu erkennen.

Da die Zusammensetzung des bei der Bestimmung gewonnenen Alkaloidniederschlages nicht einwandfrei feststeht, muß man mit der Anwesenheit mehrerer wasserunlöslicher Mutterkornalkaloide rechnen und der Berechnung der Titration das Mittel der Molekulargewichte zugrunde legen. Die Molekulargewichte der wasserunlöslichen Mutterkornalkaloide sind:

1.	Ergotamin	581.3
2.	Ergotoxin	627.4
3.	Ergotinin	609.4

Daraus ergibt sich im Mittel 606.0 — eine Zahl, die in Rücksicht auf die Fehlergrenze der Bestimmungsmethode auf 600 abgerundet werden kann.

Nach der Vorschrift des D.A.B. 6 gibt die verbrauchte Menge n/10 Salzsäure nach Division durch zehn direkt den Alkaloidgehalt der Droge in Prozenten an, da zur Bestimmung die Alkaloide aus 60 g Droge gelangen.

Die Vorteile der titrimetischen Bestimmung vor den bereits erwähnten gewichtsanalytischen Methoden machen ihre Anwendung in der Praxis ohne Mühe möglich. Die Bestimmung läßt sich in 24 Stunden bei einer Arbeitszeit von etwa 3—4 Stunden beenden. Die Resultate der Analysen stimmen mit denen nach Straub-Forst erhaltenen genügend überein.

Wie erwünscht die Möglichkeit einer Wertbestimmung im Mutterkorn ist, beweist die Tatsache, daß manche äußerlich einwandfreie Drogen nur Spuren von Alkaloid enthielten. Noch schlimmer sieht es bei den aus der Droge bereiteten galenischen Präparaten aus. Die Bestimmung in den Extrakten des D.A.B. 5 zeigte, daß weder in dem dickflüssigen noch in dem Fluidextrakt ein bestimmbarer Gehalt an wasserunlöslichen Alkaloiden vorhanden war. Auch die Präparate des Handels scheinen nach den Untersuchungen von J. Mahn und N. Reinert[45]) nur bedingt zuverlässig zu sein. Ihr Gehalt an Ergotamin, Ergotoxin dürfte sehr verschieden sein[46]). Demnach ist die auf ihren Wert geprüfte Droge für die arzneiliche Anwendung am geeignetsten. Das D.A.B. 6 bringt nur noch ein Fluidextrakt. Bei der Ausarbeitung der Bereitungsvorschrift sind die vorstehenden Erwägungen bestimmend gewesen.

Analysen.

Methode	Mutterkorn	% Alkaloide
Straub (mod.)	Merck	0.089
Keller (mod.)	Merck	0.099
D.A.B. 6	Merck	0.093
Straub (mod.)	diesjährig	0.049
Keller (mod.)	diesjährig	0 051
D.A.B. 6	diesjährig	0.052

II. Gewichtsanalytische Bestimmungen.

Colchicumsamen und seine Präparate.

Wie wir im allgemeinen Teil erwähnten, weicht das Colchicin in vielen Eigenschaften von den Alkaloiden im engeren Sinne ab.

[45]) Biochem Zeitschr. 163, Heft 1—3 (1925).
[46]) Nach Versuchen am Froschpräparat enthält je 1 ccm:

Secacornin	0.054 mg	Ergotamin - Ergotoxin
Ergotitrin	0.0037 mg	„ „
Secalysat	0.54 mg	„ „
Clavipurin	0.6 mg	„ „

Zur Bestimmung des Alkaloidgehaltes des Colchicumsamens mußte man daher entsprechend andere Wege einschlagen.

In der Literatur[47,48,49]) werden Verfahren zur Gehaltsbestimmung auf gravimetrischem sowie auf maßanalytischem Wege erwähnt. Auf eine andere Möglichkeit der Bestimmung von Colchicin, auf titrimetrischem Wege, haben wir im allgemeinen Teil hingewiesen.

Die Extraktion des Colchicins aus dem Samen wird entweder durch längere Maceration mit heißem Wasser oder durch Erschöpfen mit Ätherchloroform erreicht. Die Gewinnung eines sauberen Colchicins aus den Rohlösungen erfordert in beiden Fällen eine umständliche Reinigung. Bei der Extraktion des Samens mit Chloroformäther und nachfolgendem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein sehr fetthaltiger Rückstand. Für die Ausführung der gravimetischen Bestimmung nach Keller-Panchaud muß dieser Rückstand peinlichst entfettet werden — ein Ziel, das nur sehr mühsam und auch nur unter Verlust von Colchicin erreicht werden dürfte.

Bei der Bereitung eines wässerigen Auszuges erhält man dagegen stark trübe Flüssigkeiten, die auf geeignete Weise geklärt und von solchen Stoffen befreit werden müssen, die sich analytisch dem Colchicin ähnlich verhalten. Man erreicht dieses Ziel durch Anwendung von Bleiessig und spätere Entfernung des Bleiüberschusses durch Zugabe von Natriumphosphat.

Maceriert man 20 g Droge mit 200 g Wasser durch einstündiges Erwärmen auf dem Wasserbade und gibt zu je 20 ccm der nach dem Erkalten und Absetzen abgegossenen trüben Flüssigkeit je 2 g Bleiessig, so kann man nach der Bleientfernung durch Natriumphosphat eine 10 g Samen entsprechende Flüssigkeitsmenge erhalten. Es erwies sich notwendig, die Klärung erst in der von der Droge abgegossenen Flüssigkeit vorzunehmen, da man bei Bleiessigzugabe zu dem Macerationsgut selbst kein klares Filtrat erhielt.

Eine Extraktbestimmung in der abgegossenen Flüssigkeit ergab einen Prozentgehalt von 1.83 Extraktivstoffen, eine Menge, die bei der Ausführung der Bestimmung in der Praxis nicht in Rechnung gestellt werden braucht. Ebenso scheint die in der Praxis geforderte Genauigkeitsgrenze der Methode eingehalten zu werden, wenn die in dem Bleiessig enthaltene Menge Blei bei der Berechnung vernachlässigt wird, da durch den Zusatz von Natriumphosphat etwa 2 g Wasser wieder in den Analysengang gebracht werden.

Zur weiteren Durchführung der Bestimmung war die Gewinnung des Colchicins aus der wässerigen Lösung in wägbarer Form erforderlich. In Frage konnte nur eine Ausschüttelung mit Chloroform kommen, doch zeigte es sich, daß auch die geklärte wässerige Lösung beim Schütteln mit Chloroform stark zur Emulsionsbildung neigte.

Bei früheren Versuchen war bereits beobachtet, daß sich Colchicin in gesättigter Natriumchloridlösung nur sehr schwer löst. Es lag daher nahe, durch Aussalzen des Colchicins die Chloroformausschüttelung quantitativ zu gestalten und gleichzeitig durch Änderung der

---

[47]) Apoth.-Ztg. 241 (1909).
[48]) Pharm. Zentralhalle 973 (1910).
[49]) Apoth.-Ztg. 74 (1911).

Oberflächenspannung einer Emulsionsbildung entgegenzuwirken. Nach Lösen einer genügenden Menge Natriumchlorid in der wässerigen Flüssigkeit trennte sich das Chloroform gut von der Salzlösung. Die zugesetzte Chloroformmenge läßt sich unter diesen Umständen voll wiedergewinnen, da die Wasserlöslichkeit des Chloroforms durch das Sättigen der wässerigen Flüssigkeit mit Kochsalz praktisch aufgehoben wird. Durch entsprechende Versuche mit einer wässerigen Lösung von reinem Colchicin wurde festgestellt, daß eine einmalige Ausschüttelung unter diesen Verhältnissen zur quantitativen Wiedergewinnung des Colchicins genügt.

Nach dem Abdampfen eines aliquoten Teiles der filtrierten Chloroformlösung hinterblieb ein schwach gelbes Colchicin, das direkt zur Wägung gebracht wurde. Um zu prüfen, ob das so gewonnene Colchicin noch einer Reinigung bedürfte, wurde es in der für reines Colchicin beschriebenen Weise (siehe allg. Teil) maßanalytisch bestimmt. Man erhielt Werte, die für die genügende Reinheit des Colchicins sprachen. Da man bei der Bestimmung Chloroformcolchicin zur Wägung bringt — selbst bei 100° gibt Chloroformcolchicin nur einen Teil des Chloroforms ab —, erfolgte die Berechnung der maßanalytischen Resultate auf Colchicin mit $^1/_2$ Mol. Chloroform.

Das Arzneibuch läßt aus dem Samen eine Tinktur bereiten. Die Gehaltsbestimmung in dieser bietet keine Schwierigkeiten Nach dem Abdampfen des Alkohols und Auffüllen des Rückstandes mit Wasser auf das ursprüngliche Gewicht liegt bereits eine Extraktionsflüssigkeit vor, die in der vorstehenden Weise weiterverarbeitet werden kann.

Analysen.

Semen Colchici D.A.B. 6	0.61,	0.59,	0.6%.
Tinktura Colchici D.A.B. 6	0.068,	0.069%.	

Bestimmung des Gehaltes an Purinbasen in purinderivathaltigen Präparaten.

Coffeinnatriumbenzoat und -salicylat.

Die äußerst schwach alkalische, fast neutrale Reaktion des Coffeins verbietet seine Bestimmung auf maßanalytischem Wege. Zur Gehaltsbestimmung auf gravimetrischem Wege macht man sich die leichte Löslichkeit in Chloroform zunutze, um das Coffein von den anderen Bestandteilen der Präparate zu trennen.

Das D.A.B. 5 bestimmt den Coffeingehalt in Coffeinnatriumbenzoat und -salicylat durch mehrmaliges Ausschütteln ihrer wässerigen Lösungen mit Chloroform. Um dem Nernstschen Verteilungssatz möglichst gerecht zu werden, schreibt es der relativ großen Wasserlöslichkeit des Coffeins wegen eine viermalige Ausschüttelung vor. Trotzdem liefert die Methode nach Untersuchungen von Lehmann und Müller[50]) um 5% zu niedrige Resultate. Wie

[50]) Apoth.-Ztg. 63 (1911).

bereits von diesen Autoren erwähnt, läßt sich jedoch das Coffein aus stark alkalischer Lösung bei einmaligem Ausschütteln mit Chloroform praktisch quantitativ gewinnen. Die Abtrennung der wässerigen Phase kann durch Zugabe von entwässertem Natriumsulfat oder durch Tragantzusatz erreicht werden. Bei Anwendung von entwässertem Natriumsulfat erhält man gemäß dem Verteilungssatze etwas höhere Resultate, doch ist die Anwendung von Tragant der besser durchzuführenden Filtration der Chloroformcoffeinlösung wegen bevorzugt worden.

Theobrominnatriumsalicylat.

Theobromin trägt gleichzeitig den Charakter einer schwachen Säure (Enolform) und einer schwachen Base (Ketoform). In Theobrominnatriumsalicylat spielt das Theobromin die Rolle einer Säure, deren Natriumverbindung mit Natriumsalicylat zu einer Doppelverbindung vereinigt ist. Die Komponente Theobrominnatrium erleidet in Wasser weitgehende Hydrolyse, wobei stark alkalische Reaktion auftritt.



$$C_7H_7O_2N_4Na + H_2O \rightleftarrows C_7H_8O_2N_4 + Na^{\cdot} + OH'.$$

Bei Neutralisation des Hydroxylions durch Wasserstoffion (eine Säure) verläuft die Gleichung quantitativ von links nach rechts. Demnach kann man durch Titration der OH'-Ionen den Gehalt des Präparates an Theobromin indirekt ermitteln, wenn sonst keine Hydroxylionen liefernde Substanz zugegen ist. Beim Erreichen des Neutralisationsproduktes fällt das Theobromin infolge seiner geringen Löslichkeit in Wasser (1 + 3282) allmählich aus; nach 3 Stunden ist die Abscheidung beendet. Der Farbumschlag ist bei Anwendung von Methylrot als Indicator besser sichtbar als bei Anwendung von Phenolphthalein, wenngleich das ausfallende Theobromin den Indicator mit zu Boden reißt und daher rot gefärbt ist. Die nachfolgende Wägung wird jedoch dadurch nicht im geringsten beeinflußt, da ja nur 0.2 mg Indicator zur Anwendung kommen.

Durch die Titration stellen wir fest, ob das vorliegende Theobrominnatriumsalicylat den geforderten Na-Gehalt aufweist. Zur Prüfung des Gehaltes an Theobromin wird das ausgefallene Theobromin gesammelt und auf der Handwage gewogen.

Anhang.

Über die Herstellung und Prüfung des Opiumkonzentrates.

Unter den Opiumalkaloiden kommt dem Morphin eine überragende Bedeutung zu, doch sind die übrigen Alkaloide für die therapeutische Wirkung des Opiums keineswegs unwichtig. Da das Opium reich an Extraktivstoffen ist, war der Wunsch verständlich, Präparate zu besitzen, die die Opiumalkaloide in möglichst reiner Form in ihrer Gesamtheit enthielten oder bestimmte Bestandteile unter Ausschluß solcher Alkaloide, deren Mitwirkung nicht erwünscht war. Die Präparate, die aus diesen Gesichtspunkten entstanden sind, können wir in drei Klassen einteilen.

1. Gemische von Salzen der wichtigsten Opiumalkaloide in reiner Form.

2. Zubereitungen, die nur die Nebenalkaloide des Opiums enthalten.

3. Präparate, die aus den Salzen der Gesamtalkaloide in ihrem natürlichen prozentualen Verhältnis bestehen.

Ist auch allen diesen Präparaten ihre eigene therapeutische Wirkung zuzumessen, so entspricht die Zusammensetzung der letzteren Art der erwähnten Zubereitungen am meisten dem arzneilichen Wert des Opiums.

Als erstes Produkt, das die Gesamtalkaloide des Opiums als salzsaure Salze enthält, ist das Pantopon von F. Hoffmann la Roche, Basel, anzusehen[51]). Zur Darstellung nach der Patentvorschrift fällt man aus einem wässerigen sauren Opiumauszug die Alkaloide mit Alkalicarbonat aus, schüttelt das vom Niederschlag befreite Filtrat mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln aus und entzieht diesen die gelösten Alkaloide mittels verdünnter Salzsäure. In letzterer werden die vordem ausgefällten Alkaloide nach vorheriger Reinigung gelöst und die Flüssigkeit zur Trockne gebracht.

Bald nachdem das Pantopon in den Handel gekommen war und in Ärztekreisen Anerkennung gefunden hatte, wurden Nachahmungen des Präparates auf den Markt gebracht, die teilweise die Anforderungen, die man an derartige Präparate stellen muß, nicht erfüllt haben.

Die große Bedeutung des Präparates machte daher die Anwendung des Originalpantopons oder eine genaue Prüfung notwendig. Die beste Gewähr für die Güte eines Präparates hat man jedoch durch seine Selbstdarstellung nach einem entsprechend vorgeschriebenen Verfahren. Aus diesem Gesichtspunkte heraus ist die Vorschrift zur Herstellung und Prüfung eines „Opiumkonzentrates" entstanden, das die gesamten Opiumalkaloide in genügend reiner Form als salzsaure Salze enthält.

Frühere Versuche, die vor längerer Zeit ausgeführt waren, hatten gezeigt, daß bei strenger Befolgung der Vorschrift der Patentschrift des Pantopons nicht ein Präparat von dessen Eigenschaften erhalten werden konnte. Es mußten gewisse Vorsichtsmaßregeln zur Erzielung eines guten Präparates eingehalten werden. Dies gilt auch dann noch, wenn man die Patentvorschrift rationell verbessert. Es ist nämlich ganz zwecklos, die umständlichen und kostspieligen Ausschüttelungen mit Äther, Benzol und Chloroform vorausgehen zu lassen, da eine vollständige Erschöpfung des Opiums ohne Anwendung von Chloroformphenol nicht gelingt.

Die Herstellung ist nach den verschiedenen Eigenschaften der Alkaloide in mehreren Phasen vorzunehmen. Wir können unterscheiden:

---

[51]) DRP. 229 905, Kl. 30 h, 10. 10. 1909.

1. Gewinnung der durch Ammoniak fällbaren starken Basen aus dem wässerigen Opiumauszuge (A).
2. Gewinnung der nicht fällbaren mit Äther ausschüttelbaren Basen aus A.
3. Gewinnung der durch Natriumacetat fällbaren schwachen Basen aus dem salzsauren Auszug (B).
4. Gewinnung der nicht fällbaren mit Chloroformphenol ausschüttelbaren Basen aus A und B.
5. Überführung der freien Alkaloide in die salzsauren Salze.

Die Alkaloide des Opiums lassen sich sämtlich durch Ausziehen mit Salzsäure aus der Droge auslaugen. Ein Teil der Alkaloide (Thebain, Porphyroxin und vielleicht auch noch andere) ist aber gegen starke Säuren empfindlich; sie erleiden eine Umlagerung oder werden sonst verändert. Die Aufarbeitung des salzsauren Auszuges würde daher die Opiumalkaloide nicht in ihrer ursprünglichen Form gewinnen lassen. Aus diesem Grunde läßt man dem salzsauren Auszug B einen wässerigen Auszug A vorausgehen. Da Opium von organischen Säuren her stets sauer reagiert, gehen in den wässerigen Auszug alle Basen hinein, deren basischer Charakter nicht allzusehr abgeschwächt ist. Basen letzterer Art werden dann mit dem salzsauren Auszuge gewonnen. Beide Lösungen werden mit Hilfe von Eiweiß geklärt. Aus Lösung A, die zuvor mit Äther gesättigt wird, werden die Alkaloide durch Zusatz von Ammoniak gefällt und gesammelt. Aus dem Filtrate wird der wassergelöste Anteil (hauptsächlich Kodein) mit Äther ausgeschüttelt. Narcein bleibt hierbei in der wässerigen Phase und wird in einer späteren Operation mit anderen Alkaloiden gewonnen. Aus Lösung B werden die schwachen Basen (hauptsächlich Narkotin) durch Abstumpfen der Salzsäure mit Natriumacetat ausgefällt. Dazu ist ein Überschuß von Natriumacetat erforderlich, damit die durch Salzsäure aus Natriumacetat frei gemachte Essigsäure in ihrer elektrolytischen Dissoziation zurückgedrängt wird:



$$CH_3COOH \rightleftarrows CH_3CCO' + H^{\cdot}.$$

Es tritt also zunächst ein Gleichgewichtszustand zwischen Essigsäure und ihren Ionen ein. Wird nun noch mehr Acetation in Form von Natriumacetat zugesetzt, so muß sich die Gleichung von rechts nach links verschieben, d. h. die Wasserstoffionenkonzentration sinkt oder die Lösung wird weniger sauer.

Das Filtrat von dem Natriumacetatniederschlag wird mit der obigen narceinhaltigen Lösung weiterverarbeitet. Beide Lösungen enthalten noch reichlich Alkaloide, die durch Ausschütteln mit Chloroform-Phenol (4 + 1) der mit Natriumbicarbonat alkalisierten Lösungen entzogen werden können. Da der narceinhaltige Anteil große Mengen von Ammoniak und Ammonsalzen enthält, würde reichlich Ammoniak in die Chloroformphenolausschüttelung hineingehen und dieses dann mit den Alkaloiden durch Ausschütteln mit Salzsäure wieder entzogen werden. Das Präparat würde also stark chlorammoniumhaltig werden. Um das zu vermeiden, wird die narceinhaltige Lösung mit so vie Natronlauge versetzt, daß alle Ammon-

salze zerlegt werden, und so lange mäßig erwärmt, bis sich alles Ammoniak verflüchtigt hat. Nach Vereinigung mit dem Filtrat der Natriumacetatfällung und Alkalisierung mit Natriumbicarbonat erfolgt die Ausschüttelung mit Chloroformphenol. Dieses Lösungsmittel hat den Rest der Alkaloide aufgenommen, zugleich aber auch große Mengen harziger Stoffe, von denen die Lösung schwarzbraun gefärbt ist. Sie bedarf einer Reinigung, die sich durch allmählichen Zusatz von Äther unter Umschwenken erreichen läßt. An den Wandungen des Scheidetrichters setzen sich dunkle, schmierig klebende Massen fest. Versuche zeigten, daß ein allmählicher Zusatz von $^3/_4$ Raumteilen Äther die Verunreinigungen genügend entfernt, Alkaloid jedoch nicht in nennenswerter Weise mit ausfällt.

Nach weiterem Ätherzusatz entzieht man der gereinigten Lösung das Alkaloid durch Ausschütteln mit Normalsalzsäure, deren Menge so gewählt ist, daß der Überschuß durch einen Teil der nach den bisherigen Etappen gewonnenen freien Alkaloide neutralisiert werden kann. Man erhält eine saure, gelblichbraune, klare Lösung. Zur Entfernung der mitgelösten Carbolsäure schüttelt man diese Lösung mit Äther aus.

Die salzsaure Lösung wird mit einem Teile des Ammoniakniederschlages (hauptsächlich Morphin) neutralisiert, um die Alkaloide der Einwirkung der freien Salzsäure möglichst schnell zu entziehen. Den Rest des Morphinniederschlages, die mit Äther ausgeschüttelten Alkaloide (Kodein) und den Natriumacetatniederschlag (Narkotin) löst man in siedendem Alkohol, filtriert die Lösung und neutralisiert sie genau gegen Kongopapier. Gegen Lackmuspapier reagiert die Lösung sauer, entsprechend einer p_H von 4.5. Man vereinigt die beiden Lösungen, dampft den Alkohol auf dem Wasserbade ab und filtriert.

Die Lösung wird auf dem Wasserbade bei etwa 50 bis 60° so weit eingeengt, daß sie beim Erkalten kristallinisch erstarrt. Danach trocknet man die Masse unter Luftzug, bis sie sich zu einem Pulver zerreiben läßt. Das Präparat enthält dann etwa 9.5% Wasser. Durch Trocknen über Ätzkalk verringert sich der Wassergehalt auf etwa 2%. Schließlich stellt man den Morphingehalt des Präparates fest und bringt es durch Zugabe einer berechneten Menge Morphinhydrochlorid auf einen Morphingehalt von etwa 50%. Die Berechnung erfolgt nach der Formel:

$$X = \frac{(50 \quad n)\ 100}{25.93} = 3.86 \cdot (50 - n)$$

worin n den Morphingehalt des uneingestellten Opiumkonzentrates und x die auf 100 g uneingestelltes Opiumkonzentrat zuzusetzende Menge Morphinhydrochlorid bedeutet.

Das so erhaltene Präparat bildet ein schwach rötliches, oder hellbraunes Pulver, das sich in Wasser klar mit rötlichbrauner Farbe löst. Gegen Kongopapier reagiert die Lösung neutral, gegen Lackmuspapier schwach sauer. Auf diese Reaktion ist besonderer Wert zu legen, weil bei einer Anwendung des Präparates zu Injektionen eine kongosaure

Reaktion der Lösung Einspritz- und Nachschmerzen verursachen würde. Die Prüfungen ergeben sich aus der Herstellung. Als Verunreinigung kommt Mekonsäure in Frage. Die Alkaloide werden aus natriumcarbonatalkalischer Lösung mit Phenolchloroform ausgeschüttelt. Die zugesetzte Menge des Lösungsmittels ist so gewählt, daß auch das in Chloroformphenol verhältnismäßig schwer lösliche Morphin entfernt wird. Zur Entfernung von Phenol wird die wässerige Lösung mit Äther geschüttelt und dann nach dem Ansäuern mittels Eisenchloridlösung geprüft: Rotfärbung zeigt Mekonsäure an.

Anorganische Verunreinigungen würden sich durch einen zu hohen Aschegehalt bemerkbar machen.

Wesentlich ist es, den Salzsäuregehalt festzulegen, der je nach der Natur des verarbeiteten Opiums innerhalb gewisser Grenzen schwanken wird. Eine gravimetrische Cl-Bestimmung wird dadurch erschwert, daß man bei Fällung aus salpetersaurer Lösung mit Silbernitratlösung kein reines Chlorsilber erhält. Durch die Salpetersäurezugabe zu der wässerigen Lösung werden die Alkaloide zum Teil schnell oxydiert; die Oxydationsprodukte fallen als bräunliche Flocken aus. Bei der titrimetrischen Bestimmung erschwert die braune Farbe der Lösung das Erkennen eines genauen Umschlages. Um allen Anforderungen der Praxis gerecht zu werden, hat daher das D.A.B. 6 Grenzwerte festgesetzt. Es läßt zunächst eine, dem unteren Grenzwerte entsprechende Menge $n/_{10}$ Silbernitratlösung zusetzen, so daß in der Lösung noch Cl'-Ionen im Überschuß vorhanden sind. Nach Entfernung des abgeschiedenen Chlorsilbers muß auf eine weitere dem oberen Grenzwerte entsprechende Zugabe von $n/_{10}$ Silbernitratlösung nochmals ein Niederschlag entstehen. Da nun in der Lösung keine Cl'-Ionen mehr vorhanden sein dürfen, muß das Filtrat auf weiteren Zusatz von $n/_{10}$ Silbernitratlösung klar bleiben. Das D.A.B. 6 hat Grenzwerte von mehr als 8.5 gleich 8.6 bis 9.7% festgesetzt.

Sind sonstige Verunreinigungen oder Verfälschungen nicht vorhanden, so läßt sich der Gehalt an Nebenalkaloiden mit genügender Genauigkeit berechnen, wenn man von 100 den Gehalt an Morphin, Salzsäure und Wasser abzieht. Eine Auflösung der Nebenalkaloide in die einzelnen Bestandteile ist praktisch undurchführbar. Höchstens hätte es Zweck gehabt, die wichtigsten Nebenalkaloide, vor allem Narkotin, Kodein, Thebain, Papaverin und Narcein, in ihrem Gehalt zu bestimmen. Da jedoch das Verhältnis dieser Alkaloide zueinander in den einzelnen Opiumsorten in sehr weiten Grenzen schwankt, hat das D.A.B. 6 wohl mit vollem Recht auf diese Einzelbestimmungen verzichtet. Vorschläge zur Differenzierung stammen von E. Anneler[52]) und von E. Mannich und L. Schwedes[53]).

Die klinische Prüfung des Präparates an der Landesheilanstalt Marburg-Cappel hat ergeben, daß es die volle Opiumwirkung besitzt und zu Injektionen durchaus brauchbar ist.

---

[52]) Archiv d. Pharm. 250, 186 (1912) und 258, 130 (1920).

[53]) Apothek.-Ztg. 82, (1913).

Analysen von Opiumkonzentrat.

	Pantopon %	Opium konzentr. 5 uneingestellt %	Opium konzentr. 7 uneingestellt %	Opium konzentr. 7 eingestellt %
Asche	0.6	0.1	0.1	0.1
Salzsäure	10.0	10.0	9.0	9.3—9.5
Wasser	5.7	1.6	9.4	8.5
Morphin n. Mannich und Schwedes	47.0	34.6	—	—
Anneler unkorrigiert	47.3	34.7	34.2	45.5
Anneler korrigiert	-	—	—	49.0
Nebenalkaloide nach Mannich und Schwedes				
Nebenalkaloide 1	29.7	32.3	—	—
Nebenalkaloide 2	9.5	17.3	—	—
Nebenalkaloide nach Anneler (Benzol)	30.7	32.1	—	—

III

135. **H. Beckurts:**

Die Prüfung von Fetten und Ölen, Wachsen, Harzen und Paraffinen nach der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches.

Während wir uns früher bei der Untersuchung von Fetten und Ölen, Wachsen und Harzen auf Güte und Reinheit mit Ausführung von Farbenreaktionen und andern qualitativen Reaktionen zweifelhaften Wertes begnügen mußten, hat man später, gestützt auf die Kenntnis der chemischen Zusammensetzung der Fette, die Möglichkeit gefunden, durch quantitative Bestimmungen Fälschungen und minderwertige Beschaffenheit der Fette und Öle, Wachse und Harze mit einiger Sicherheit zu erkennen. Zu den hierher zu zählenden quantitativen Prüfungsmethoden gehören die Bestimmung der Jodzahl, der Säurezahl, der Esterzahl, der Verseifungszahl, des Säuregrades u. a. m. Während in der 3. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches diese quantitativen Wertbestimmungsmethoden noch keine Aufnahme gefunden hatten, ist in der 4. und 5. Ausgabe die Bestimmung der Jodzahl, der Säure- und Verseifungszahl zur Beurteilung der Güte und Reinheit der Fette und Öle sowie der Wachse vorgeschrieben worden. Auch in der 6. Ausgabe des Arzneibuchs ist von diesen Bestimmungen nach verbesserten Methoden ausgiebig Gebrauch gemacht. Ausschließlich zur Prüfung der Fette und Öle dient nach dem Arzneibuche

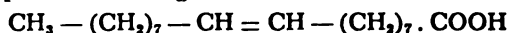
die Bestimmung der Jodzahl.

Die Bestimmung der Jodzahl der Fette und Öle beruht auf der Anlagerung von Halogen an ungesättigte Verbindungen unter Aufhebung der doppelten Kohlenstoffbindungen in denselben. In den

Fetten und Ölen finden sich neben den Glycerinestern der gesättigten Palmitin- und Stearinsäure auch Ester der ungesättigten Säuren, die e i n e doppelte Kohlenstoffbindung (Ölsäure) bzw. z w e i doppelte Kohlenstoffbindungen (Linolsäure) besitzen. Da die verschiedenen Fette und Öle einen zwar innerhalb relativ enger Grenzen schwankenden, aber doch verschiedenen Gehalt an Glyceriden ungesättigter Fettsäuren haben, der immer in bestimmtem prozentualen Verhältnis zu den gesättigten Fettsäuren steht, und daher ein jedes Fett oder Öl ein verschiedenes, begrenztes Aufnahmevermögen für Halogene besitzt, so kann man aus diesem wichtige Schlüsse auf Identität und Reinheit der Fette und Öle ziehen.

Jod wird von den Glyceriden der ungesättigten Fettsäuren der Fette nur langsam, nach H ü b l rascher bei Gegenwart von Quecksilberchlorid in alkoholischer Lösung aufgenommen, weshalb man nach diesem eine alkoholische, Jodquecksilberchlorid enthaltende Lösung auf die Fette bei der Jodzahlbestimmung einwirken läßt.

Läßt man auf Ölsäure, $C_{17}H_{33} . COOH$, eine ungesättigte Säure mit einer doppelten Bindung von Kohlenstoffatomen



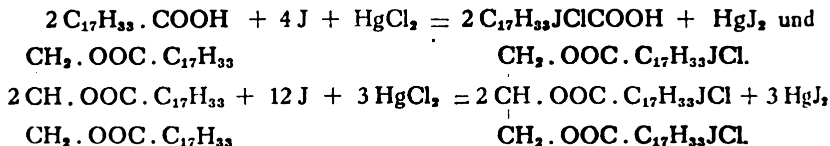
$$CH_3 - (CH_2)_7 - CH = CH - (CH_2)_7 . COOH$$

oder auf dessen Glycerinester



$$(CH_3 - (CH_2)_7 - CH = CH - (CH_2)_7 . COO)_3C_3H_5$$

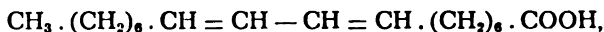
eine alkoholische Jodquecksilberchloridlösung einwirken, so wird von dem Ölsäureglycerid nicht nur Jod, sondern Jod und Chlor (Jodmonochlorid) gebunden, während ein Teil des vorher freien Jods mit Quecksilber zusammentritt:



$$2\,C_{17}H_{33} . COOH + 4\,J + HgCl_2 = 2\,C_{17}H_{33}JClCOOH + HgJ_2 \text{ und}$$

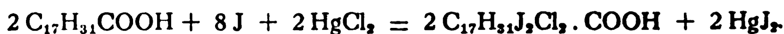
$$\begin{matrix} CH_2 . OOC . C_{17}H_{33} & & & & CH_2 . OOC . C_{17}H_{33}JCl. \\ 2\,CH . OOC . C_{17}H_{33} & + 12\,J & + 3\,HgCl_2 & = 2 & CH . OOC . C_{17}H_{33}JCl + 3\,HgJ_2 \\ CH_2 . OOC . C_{17}H_{33} & & & & CH_2 . OOC . C_{17}H_{33}JCl. \end{matrix}$$

Eine Fettsäure mit zwei doppelten Kohlenstoffbindungen, wie z. B. die Linolsäure:



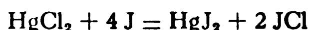
$$CH_3 . (CH_2)_6 . CH = CH - CH = CH . (CH_2)_6 . COOH,$$

bzw. dessen Glycerid, der Hauptbestandteil des Leinöls, nimmt die doppelte Menge von Jod auf wie die Ölsäure bzw. dessen Glycerid.



$$2\,C_{17}H_{31}COOH + 8\,J + 2\,HgCl_2 = 2\,C_{17}H_{31}J_2Cl_2 . COOH + 2\,HgJ_2.$$

Daraus ergibt sich, daß bei der H ü b l schen Jodzahlbestimmung von dem Fett nicht Jod, sondern das in der Jodquecksilberchloridlösung nach der Gleichung:



$$HgCl_2 + 4\,J = HgJ_2 + 2\,JCl$$

entstehende Chlorjod an die ungesättigten Fettsäureester angelagert wird. Daher ist die D e f i n i t i o n d e r J o d z a h l in der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches:

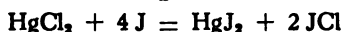
„Die Jodzahl gibt an, wie viele Teile Jod von 100 Teilen eines Fettes oder Öles unter den Bedingungen des beschriebenen Verfahrens gebunden werden"

nicht richtig. Richtiger würde es sein zu sagen:

„Die Jodzahl gibt an, wieviel Halogen, entsprechend Jod, 100 g Fett oder Öl unter den Bedingungen des beschriebenen Verfahrens zu binden vermögen."

Praktisch wird die Hüblsche Jodzahlbestimmung so ausgeführt, daß man die Halogenmenge, berechnet auf Jod, ermittelt, die durch Öle und Fette aus der Jodquecksilberchloridlösung gebunden wird, und diese auf Prozente des angewandten Fettes berechnet.

Das von dem Deutschen Arzneibuche, 5. Ausgabe, aufgenommene Hüblsche Verfahren zur Jodzahlbestimmung gibt zwar durchaus verläßliche Werte, leidet aber doch an einigen Mißständen, die eine Verbesserung des Verfahrens erwünscht erscheinen lassen. Es findet die Umsetzung zwischen Quecksilberchlorid und Jod unter Bildung von Chlorjod gemäß der Gleichung



$$HgCl_2 + 4\,J = HgJ_2 + 2\,JCl$$

nicht sofort nach Mischen der alkoholischen Jod- und Quecksilberchloridlösung statt, sondern erst allmählich, so daß die Stabilität der Jodquecksilberchloridlösung erst nach 48 Std. eintritt. Deshalb kann nur eine solche Jodquecksilberchloridlösung benutzt werden, die nach dem Mischen der alkoholischen Jodlösung und der alkoholischen Quecksilberchloridlösung mindestens 2 Tage gestanden hat. Dieser Zeitverlust wird unangenehm empfunden. Außerdem hat die Jodquecksilberchloridlösung infolge stets stattfindender Nebenreaktionen, die unregelmäßig verlaufen, einen unbeständigen Titer, so daß neben der eigentlichen Jodzahlbestimmung stets durch einen sogenannten blinden Versuch die Menge des in der Lösung vorhandenen wirksamen Halogens ermittelt werden muß, also zwei Bestimmungen ausgeführt werden müssen, aus deren Differenz die an das Fett angelagerte Halogenmenge, berechnet auf Jod, ermittelt werden muß. Dadurch wird die Ausführung des Hüblschen Verfahrens umständlich und zeitraubend. Außerdem ist es infolge des großen Verbrauchs an Jod und Jodkalium kostspielig.

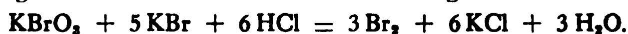
Es ist daher zu verstehen, daß man schon lange Zeit bemüht gewesen ist, die Ausführung des Verfahrens einfacher zu gestalten, ohne seine Zuverlässigkeit zu gefährden, die es ohne Zweifel besitzt. Schon frühzeitig wurde von Hanus ein Verfahren empfohlen, bei dem an Stelle von Chlorjod eine Auflösung von reinem Bromjod Anwendung findet, sich also Bromjod (BrJ) an die ungesättigten Fettsäureglyceride anlagert, also z. B. aus Ölsäureglycerid $(C_{17}H_{33}.COO)_3.C_3H_5$ Bromjodstearinsäureglycerid $(C_{17}H_{33}J.Br.COO)_3.C_3H_5$ entsteht. Auch das Verfahren von Hanus gibt die Menge des angelagerten Halogens (Bromjod), auf Jod bezogen, wieder. Es gibt die gleichen Werte wie das Hüblsche Verfahren und ist in der Ausführung einfacher.

Von Wijs wird eine Lösung von Jodmonochlorid in Essigsäure empfohlen. Bei diesem Verfahren muß aber auch stets, wie bei dem-

jenigen von Hübl, ein blinder Versuch zur Feststellung des Wirkungswertes der Jodmonochloridlösung ausgeführt werden.

Erst in den letzten Jahren ist zur Vermeidung der der Jodzahlbestimmung anhaftenden Mängel, auch zur Verbilligung des Verfahrens, der Ersatz der jodometrischen, richtiger der gemischt-halogenometrischen Bestimmung durch eine rein bromometrische Bestimmung wiederholt vorgeschlagen worden, wozu die größere Aktivität des Broms und die größere Geschwindigkeit seiner Wirkung besonders geeignet erschienen. In der bromometrischen Analyse, deren Bedeutung auch sonst in der organischen Chemie zugenommen hat, kann man den Überschuß an Brom in Form der, durch Zusatz von Jodkaliumlösung in Freiheit gesetzten, äquivalenten Jodmenge durch Natriumthiosulfatlösung messen oder den Überschuß an Brom direkt mit arseniger Säure zurücktitrieren. Als bromometrische Verfahren sind zu nennen das Verfahren von Rosenmund und Kuhnhenn, das Pyridinsulfatdibromid verwendet, und die Verfahren von L. W. Winkler und H. P. Kaufmann, die mit reinen Bromlösungen arbeiten. Vornehmlich kommen die Verfahren von Winkler und Kaufmann für die Einführung eines bromometrischen Verfahrens in Betracht.

L. W. Winkler läßt Brom, das aus einer gemessenen Menge $n/_{10}$ Kaliumbromatlösung durch Zusatz von Bromkalium und Salzsäure in Freiheit gesetzt wird, auf das in Tetrachlorkohlenstoff gelöste Fett einwirken, und zwar im Dunkeln, da bei hellem Lichte neben der Addition auch eine Substitution von Brom erfolgt. Der Überschuß an Brom wird entweder durch Zusatz eines Überschusses von Jodkalium und durch Titration des frei gemachten Jods mit $n/_{10}$ Natriumthiosulfatlösung bestimmt oder direkt durch Natriumarsenitlösung reduziert und dessen Überschuß mit Kaliumbromatlösung zurücktitriert. Die an Fett gebundene Brommenge wird auf die äquivalente Jodmenge umgerechnet und ergibt, berechnet auf 100 g Fett die Jodzahl (Jodbromzahl von Winkler). Die dabei stattfindenden Umsetzungen lassen sich durch die Gleichungen ausdrücken:



$$KBrO_3 + 5\,KBr + 6\,HCl = 3\,Br_2 + 6\,KCl + 3\,H_2O.$$

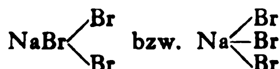


$$Br_2 + As(OH)_3 + H_2O = 2\,HBr + AsO(OH)_3.$$

Die Nachprüfung des Winklerschen Verfahrens ohne Anwendung von Jodkalium hat ergeben, daß die Titration des überschüssigen Broms mit Natriumarsenitlösung und Kaliumbromatlösung die gleichen Werte gibt wie die Titration des durch Brom aus Jodkalium frei gemachten Jods mit Natriumthiosulfat, und daß die nach dem Verfahren erhaltenen Jodzahlen mit den nach v. Hübl erhaltenen Zahlen hinreichende Übereinstimmung zeigen. Da die Titration des Überschusses an arseniger Säure mit Kaliumbromatlösung bis zur schwach gelben Färbung insofern einige Schwierigkeiten macht, als die Farbänderung nur sehr gering ist, und zumal, wenn das Licht nicht sehr günstig ist, schlecht erkannt wird, so benutzt man einen Indicator, das von Manchot und Oberhauser empfohlene Indigocarmin, mit dem man auch bei Lampenlicht zweckmäßig arbeiten kann. Die mit Indigocarmin blau gefärbte Lösung wird durch Brom entfärbt, und zwar infolge der Veränderung

des Farbstoffes, die auch durch überschüssige arsenige Säure nicht rückgängig gemacht wird. Man erkennt somit an der Entfärbung der durch Indigocarmin blau gefärbten Lösung mit vollkommener Genauigkeit, daß alle arsenige Säure durch Brom gebunden ist, und erhält aus der Differenz zwischen dem Verbrauch an Kaliumbromatlösung und Natriumarsenitlösung die Menge des von dem Fett aufgenommenen Broms.

H. P. Kaufmann benutzt als titerbeständige Flüssigkeit eine Lösung von Brom in Natriumbromid enthaltendem Methylalkohol in der man vielleicht ein Natriumtribromid der Struktur



annehmen kann. Die Lösung ist in ihrer Verwendung von der Belichtung nur in untergeordneter Bedeutung abhängig, wegen geringer Bromtension sehr titerbeständig, hellgelb gefärbt, fast geruchlos, infolgedessen leicht zu pipettieren.

Die Titerflüssigkeit wird so dargestellt, daß man reinen Methylalkohol (Methanol) mit völlig trockenem Natriumbromid sättigt, wozu man für 100 g Methanol 12 bis 15 g Natriumbromid braucht. In die filtrierte Lösung gibt man Brom in der für $^1/_{10}$-Normalität nötigen Menge hinzu und stellt den Titer fest. Dies geschieht entweder dadurch, daß man, durch Zusatz eines Überschusses von $n/_2$ Kaliumjodidlösung, Jod frei macht und dies in üblicher Weise mit $n/_{10}$ Natriumthiosulfat titriert, oder dadurch, daß man die Bromlösung mit Natriumarsenitlösung, mit Indigocarmin (s. oben) als Indicator, einstellt. Die Bromlösung wird in braunen Flaschen aufbewahrt, ihr Titer wird von Zeit zu Zeit kontrolliert.

Von dem Fett, dessen Aufnahmevermögen für Brom festgestellt werden soll, werden je nach der Größe der zu erwartenden Jodzahl 0.15 bis 0.5 g[1]) genau abgewogen, in einen mit gut eingeschliffenem Stopfen versehenen Erlenmeyerkolben von etwa 300 ccm Inhalt gebracht und in 15 ccm reinem Chloroform gelöst, das durch Zusatz von 2% Methanol beständig gemacht ist. Die Alkohol enthaltende Arzneibuchware (Chloroform DAB. VI) darf nicht verwendet werden.

Zu der Chloroformlösung des Fettes fügt man 40 ccm der titrierten Bromlösung, wobei sich nicht störendes Natriumbromid ausscheidet. Bei Fetten mit niedriger oder mittlerer Jodzahl bleibt das Gemisch 20 Min., bei solchen mit höherer Jodzahl 2 Std. stehen; nach dieser Zeit titriert man den Überschuß an Brom zurück, entweder so, daß man Jodkalium hinzufügt und das ausgeschiedene Jod mit $n/_{10}$ Natriumthiosulfatlösung zurücktitriert, wobei man zweckmäßig die Lösung mit etwa 30—50 ccm Wasser verdünnt, um die Blaufärbung der Stärke genauer zu erkennen, oder man titriert das überschüssige Brom mit Natriumarsenitlösung zurück, was billiger und ebenso genau ist (s. unter Jodzahlbestimmung nach Winkler).

---

[1]) Von Fetten mit hoher Jodzahl (Leinöl) etwa 0.1 bis 0.15 g, von Fetten mit mittlerer Jodzahl (Mandelöl) etwa 0.2 g, von Weichfetten (Schweinefett) etwa 0.3 g, von Hartfetten (Kakaobutter) 0.4—0.5 g.

Das Verfahren von Winkler, auf seine Empfehlung schon 1909 in die Pharmacopoea Hungarica Ed. III aufgenommen, ist bereits seit dem Jahre 1916 weiteren Kreisen bekannt und vielfach Gegenstand der Nachprüfung gewesen. Es hat dabei Beifall und Ablehnung erfahren. Eingewandt wird, daß die hohe Bromtension mechanische Verluste an Brom bedingt, die nur auf umständlichem Wege verhütet werden können, daß die Reaktion zwischen Brom und den Fetten in hohem Grade vom Licht abhängig ist — wenn nicht im Dunkeln gearbeitet wird, wirkt Brom auch substituierend —, und daß die Anwendung sich nicht mischender Lösungsmittel insofern größere Schwierigkeiten bietet, als sie häufigeres Umschütteln erfordert.

Das Verfahren von Kaufmann ist erst in neuerer Zeit bekanntgeworden. Kritik von anderer Seite ist an demselben öffentlich noch nicht geübt. Von pharmazeutisch-technischem Standpunkte ist dagegen einzuwenden, daß ein neues Reagens, die Auflösung von Brom in Natriumbromid enthaltenden Methylalkohol und nicht das Chloroform des Arzneibuches, sondern ein durch Methylalkohol stabil gemachtes Chloroform, zur Ausführung des Verfahrens erforderlich ist, während die zur Ausführung des Winklerschen Verfahrens nötigen Reagenzien, mit Ausnahme des Tetrachlorkohlenstoffs, auch zu anderen Prüfungen des Arzneibuches Verwendung finden. Die nach dem Kaufmannschen Verfahren ausgeführten Bestimmungen geben mit denjenigen nach Winkler und von Hübl durchaus übereinstimmende Werte. Das Verfahren ist einfach durchführbar, Fehlerquellen, die die Sicherheit der Ergebnisse gefährden, sind bisher nicht bekanntgeworden. Ein Vorzug ist die Kürze der Zeit, die seine Ausführung erfordert.

Für das Winklersche Verfahren ist im Reichsgesundheitsamte eine Ausführungsvorschrift ausgearbeitet worden, in der die gegen das Verfahren in seiner ursprünglichen Form erhobenen Einwände beseitigt oder doch erheblich abgeschwächt sind. Diese Vorschrift ist durch ein Rundschreiben des Reichsministers des Innern den Landesregierungen zur Anwendung in den chemischen Untersuchungsanstalten bei den Auslandsfleischbeschaustellen und in den öffentlichen Nahrungsmitteluntersuchungsanstalten zur Bestimmung der Jodzahl empfohlen. Auch ist diese Vorschrift in die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches zur Bestimmung der Jodzahl aufgenommen worden, so daß für die Jodzahlbestimmung der Nahrungsmittelfette und -öle und der Öle und Fette, die pharmazeutische Verwendung finden, das gleiche Verfahren in Zukunft Anwendung findet. Zur Bestimmung der Jodzahl nach diesem Verfahren sind erforderlich

1. $n/_{10}$ Kaliumbromatlösung,
2. $n/_{2}$ Natriumarsenitlösung,
3. Grobgepulvertes Kaliumbromid,
4. Reiner Tetrachlorkohlenstoff,
5. Indigocarminlösung,

die in dem Verzeichnis der Reagenzien, die zur Prüfung der Arzneimittel erforderlich sind, sowie in dem Verzeichnis der volumetrischen Lösungen und Indicatoren, die zur Prüfung der Arzneimittel dienen, mit den entsprechenden Darstellungsweisen aufgeführt sind.

Das Verfahren und die Berechnung der Jodzahl ist auf Seite L der Allgemeinen Bestimmungen der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches beschrieben. Nach dem Vorstehenden ist die Beschreibung des Verfahrens und die Berechnung der Jodzahl ohne weiteres verständlich. Die Abdichtung des eingeschliffenen, gut schließenden Glasstopfens mit konzentrierter Phosphorsäure geschieht, um Verdunsten von Brom zu verhindern, doch scheint sie, wie die guten Ergebnisse ohne die Abdichtung beweisen, nicht erforderlich zu sein. Die Einwirkung der Bromlösung soll im Dunkeln erfolgen, also in einem verschlossenen Schranke, in dem auch das Umschütteln vorzunehmen ist, um die Bildung von bromsubstituierten Verbindungen zu verhüten. Die Ausführung des Rücktitrierens der Natriumarsenitlösung erfolgt zweckmäßig immer, also nicht nur bei mangelndem Lichte oder künstlicher Beleuchtung, unter Anwendung von Indigocarmin als Indicator.

Obwohl bei diesem Verfahren, wie auch bei demjenigen von Kaufmann, die Menge des Broms, die sich an die ungesättigten Fettsäureglyceride anlagert, bestimmt wird, hat das Arzneibuch an der „Jodzahl" festgehalten, und spricht nicht von „Bromzahl". Rein jodometrische Methoden waren ja auch die Methoden v. Hübl, Hanus und Wijs nicht, da bei diesen Chlorjod oder Bromjod angelagert wird, weshalb es sich aus Zweckmäßigkeitsgründen wohl rechtfertigen läßt, bei den Methoden von Winkler und Kaufmann, bei denen nur Brom angelagert wird, vorerst an der Jodzahl festzuhalten.

Die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches definiert daher die Jodzahl in folgender Weise:

Die Jodzahl gibt an, wie viele Teile Jod der von 100 Teilen Fett oder Öl gebundenen Brommenge, unter den Bedingungen des von dem Arzneibuch vorgeschriebenen Verfahrens, äquivalent sind.

Nach der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches soll die Jodzahl betragen bei:

Adeps suillus	46— 66
Cetaceum	bis 8
Oleum Amygdalarum	95—100
Oleum Arachidis	83—100
Oleum Cacao	34— 38
Oleum Jecoris Aselli	150—175
Oleum Lini	168—190
Oleum Olivarum	80— 88
Oleum Persicarum	95—100
Oleum Rapae	94—106
Oleum Sesami	103—112
Sebum ovile	33— 42

Auch die

Bestimmung des Säuregrades

kommt nur für die Untersuchung der Fette in Betracht. Das Vorkommen freier Fettsäuren in Ölen und Fetten ist ein Zeichen begonnener Zersetzung durch Hydrolyse, die in Gegenwart von

Wasser durch anwesende Fermente veranlaßt wird. Die Menge der in einem Fett oder Öl enthaltenen freien Säure ist also ein Maßstab für seine Güte. Sie kann durch Neutralisation mit Kalilauge bestimmt werden.

Das Deutsche Arzneibuch, 6. Ausgabe, versteht unter dem Säuregrad eines Fettes oder Öles die Anzahl Kubikzentimeter Normalkalilauge, die notwendig ist, um die in 100 g Fett oder Öl vorhandene freie Säure zu neutralisieren.

Zur Bestimmung der freien Säure werden nach dem neuen Arzneibuch 5—10 g Fett oder Öl in 30—40 ccm einer säurefreien Mischung gleicher Raumteile von Äther und absolutem Alkohol gelöst und mit $n/_{10}$ Kalilauge, unter Zusatz von 1 ccm Phenolphthalin als Indicator titriert. Scheidet sich während der Titration ein Teil des Fettes oder Öles aus, so muß ein weiterer Zusatz von Alkohol-Äther-Mischung erfolgen.

Nach der 6. Ausgabe soll der Säuregrad betragen bei:

Adeps suillus	nicht	über	2
Oleum Amygdalarum	„	„	8
Oleum Arachidis	„	„	8
Oleum Cacao	„	„	4
Oleum Jecoris Aselli	„	„	5
Oleum Lini	„	„	8
Oleum Rapae	„	„	8
Oleum Sesami	„	„	8
Sebum ovile	„	„	5,

während die 5. Ausgabe des Arzneibuches nur für Adeps suillus und Sebum ovile den höchst zulässigen Säuregrad vorschrieb.

Wenn man zur Bestimmung des Säuregrades 10 g Fett oder Öl verwendet, so gibt die zur Neutralisation verbrauchte Anzahl Kubikzentimeter $n/_{10}$ Kalilauge direkt die Säuregrade an.

Für die Fette und Öle schreibt die 6. Ausgabe des Arzneibuches neu vor die

Bestimmung der unverseifbaren Anteile.

Für die Bestimmung der unverseifbaren Anteile in Ölen gibt das Arzneibuch in den „Allgemeinen Bestimmungen" ein Untersuchungsverfahren an, welches darauf beruht, daß das Öl mit weingeistiger Kalilauge verseift wird und die unverseifbaren Anteile der mit Wasser verdünnten Seifenlösung durch Ausschütteln mit Petroläther entzogen werden.

10 g Öl werden mit 5 g Kaliumhydroxyd und 5 ccm Weingeist verseift. Die Seifenlösung wird mit 60 ccm Wasser verdünnt und dreimal mit je 30 ccm Petroläther ausgeschüttelt. Die abgehobene Petrolätherlösung wird mit Wasser gewaschen und verdunstet. Der Rückstand wird nochmals mit weingeistiger Kalilauge verseift, die Seifenlösung in gleicher Weise mit Wasser verdünnt und mit Petroläther ausgeschüttelt. Die, durch Schütteln mit Calciumsulfatlösung von den letzten Anteilen der Seife befreite, Petrolätherlösung wird verdunstet, der Rückstand getrocknet und gewogen.

Nach dem DAB. 6 sollen die unverseifbaren Anteile betragen bei:

Oleum Amygdalarum	. . . . . höchstens	1.5%
Oleum Arachidis	. . . . „	1.5%
Oleum Jecoris Aselli	. . . . . „	2 %
Oleum Lini	. . . . „	2.5%
Oleum Rapae	. . . . „	1.5%
Oleum Sesami	. . . . „	1.5%.

Verfälschungen von Ölen mit Mineralölen (Paraffinen) lassen sich durch diese Bestimmung, auch der Menge nach, nachweisen.

Elaidinprobe.

Die fetten Öle unterscheiden sich in ihrem Verhalten zu salpetriger Säure. Die nichttrocknenden Öle werden durch Einwirkung von salpetriger Säure dadurch fest, daß die flüssigen Ölsäureglyceride in die festen Glyceride der mit Ölsäure stereoisomeren Elaidinsäure übergehen, während die trocknenden Öle, die Linolsäureglycerid enthalten, durch die Einwirkung der salpetrigen Säure ihre flüssige Beschaffenheit beibehalten. Man benutzte dieses Verfahren schon in früheren Arzneibüchern zum Nachweise von trocknenden Ölen in nichttrocknenden Ölen und umgekehrt. Zur Ausführung der Elaidinprobe wendete man nach der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches rauchende Salpetersäure an, mit der nach dem Verdünnen mit der gleichen Menge Wasser das Öl geschüttelt wurde.

Die Elaidinprobe versagt bei der von der 5. Ausgabe des Arzneibuches vorgeschriebenen Ausführung immer dann, wenn die rauchende Salpetersäure zu arm an salpetriger Säure ist. Deshalb führt man meist die Elaidinprobe so aus, daß man einige Kupferschnitzel in gewöhnliche Salpetersäure bringt, diese dadurch salpetrigsäurehaltig macht, darüber das Öl schichtet und die Mischung 4—10 Stunden bei einer Temperatur von 10° stehen läßt. Es scheidet sich hierbei, wenn nichttrocknende Öle vorliegen, die weißliche Mischung in eine feste, weiße Masse und in eine kaum gefärbte Flüssigkeit.

Die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches schreibt zur Ausführung der Elaidinprobe ein neues Verfahren vor, nach dem man außerordentlich sicher arbeitet. Nach diesem wird zu der Mischung von gewöhnlicher Salpetersäure und Öl ein Zusatz von Natriumnitrit gemacht. Sie wird in folgender Ausführung im Deutschen Arzneibuch empfohlen:

Bringt man in eine Probierröhre 10 ccm Salpetersäure und 2 g Öl (Mandelöl, Olivenöl), gibt in kleinen Anteilen etwa 1 g Natriumnitrit hinzu und läßt an einem kühlen Orte stehen, so muß das Öl nach 4—10 Stunden zu einer weißen Masse erstarren (nichttrocknende Öle) oder keine festen Ausscheidungen geben (trocknende Öle).

Nach der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches soll gleichzeitig mit der Elaidinprobe die Prüfung auf fremde Öle in Mandelöl und Olivenöl ausgeführt werden, indem vorgeschrieben wurde:

Werden 1 ccm rauchende Salpetersäure, 1 ccm Wasser und 2 ccm Mandelöl bei 10° kräftig durchgeschüttelt, so muß eine weiße, nicht aber eine rote oder braune, Mischung (fremde Öle) entstehen, die nach zwei, höchstens sechs Stunden in eine feste, weiße Masse und, eine kaum gefärbte Flüssigkeit sich scheidet.

In der 6. Ausgabe hat die Prüfung auf fremde Öle von der Elaidinreaktion, infolge der ebenerwähnten neuen Fassung dieser, getrennt werden müssen. Die Prüfung auf fremde Öle wird jetzt mit rauchender Salpetersäure ausgeführt:

Werden 1 ccm rauchende Salpetersäure, 1 ccm Wasser und 2 ccm Öl kräftig geschüttelt, so muß ein weißliches, darf aber kein rotes oder braunes Gemisch entstehen.

Durch diese Reaktion wird z. B. in Mandelöl und Olivenöl der Nachweis von Pfirsichkernöl, Erdnußöl, Bauwollsamenöl und Sesamöl geführt.

Bestimmung der Säurezahl.

Im Wachs, im Walrat, sowie in Harzen und Balsamen finden sich als normale Bestandteile freie Säuren, deren Menge ihren Ausdruck findet in der Säurezahl, während der vorhin besprochene Säuregrad die freien Säuren in Fetten und Ölen charakterisiert, die als Zersetzungsprodukte der Fette aufzufassen sind.

Die Säurezahl gibt an, wie viele Milligramm Kaliumhydroxyd nötig sind, um die in 1 g Wachs, Walrat, Harz oder Balsam vorhandenen freien Säuren zu neutralisieren.

Die Bestimmung wird nach den bei den einzelnen Drogen angegebenen Vorschriften ausgeführt. Sie erfolgt durch Titration mit weingeistiger $n/2$ Kalilauge und unter Benutzung von Phenolphthalein als Indicator in weingeistiger Lösung oder in einer Mischung von absolutem Alkohol und Xylol als Lösungsmittel. 1 ccm $n/2$ Kalilauge = 0.02805 g Kaliumhydroxyd.

Nach der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches soll die Säurezahl betragen bei:

Balsamum tolutanum	112—168
Cera alba	16.8—22.1
Cera flava	16.8—22.1
Cetaceum	bis 2.3
Colophonium	151.5—179.6

Bestimmung der Esterzahl.

Für die Beurteilung der Reinheit von Fetten, Wachsen wird außer der Bestimmung der freien Säuren auch die der gebundenen Säuren, welche sich in Fetten, Wachs in Form von Estern der Fettsäuren finden, vorgeschrieben. Die Menge derselben findet ihren Ausdruck in der Esterzahl.

Nach der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches gibt die Esterzahl an, wie viele Milligramm Kaliumhydroxyd zur Verseifung der in 1 g Wachs oder Öl vorhandenen Ester erforderlich sind.

Man bestimmt die Esterzahl nach direkter Titration der freien Säuren dadurch, daß man die bei Bestimmung der Säurezahl neutralisierte Lösung mit überschüssiger, weingeistiger $n/2$ Kalilauge kocht, wodurch die Ester in Alkohol und fettsaure Salze zerlegt werden, und den Überschuß an $n/2$ Kalilauge mit $n/2$ Salzsäure zurücktitriert.

Da 1 ccm $n/2$ Kalilauge 0.02805 g Kaliumhydroxyd entspricht, so ergibt die Differenz zwischen dem Verbrauch an $n/2$ Kalilauge und

n/₂ Salzsäure, auf 1 g Fett oder Wachs umgerechnet, durch Multiplikation mit 0.02805 die Esterzahl.

Die Esterzahl soll betragen bei:

Cera alba	65.9— 82.1
Cera flava	65.9— 82.1
Cetaceum	116 —132,8
Cinnamein des Perubalsams	235.0—255.0.

Bestimmung der Verseifungszahl.

Während z. B. bei Wachs zunächst die Säurezahl, darauf die Esterzahl bestimmt wird, werden bei Fetten die freien Säuren und die in Form von Estern vorhandenen Säuren gemeinsam bestimmt. Man bestimmt dann die Verseifungszahl.

Nach der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches gibt die Verseifungszahl an, wie viele Milligramm Kaliumhydroxyd zur Bindung der in 1 g Fett, Wachs oder Balsam enthaltenen freien Säuren und zur Verseifung der Ester erforderlich sind.

Daraus ergibt sich, daß Verseifungszahl gleich Säurezahl plus Esterzahl ist und Verseifungszahl minus Säurezahl die Esterzahl ergibt.

Zur Bestimmung der Verseifungszahl kocht man das Fett, das Wachs oder den Balsam mit überschüssiger weingeistiger n/₂ Kalilauge und titriert den Überschuß mit n/₂ Salzsäure zurück. Durch Multiplikation der Differenz mit 0.02805 g, umgerechnet auf 1 g, erfährt man die Verseifungszahl.

Die Verseifungszahl soll nach dem Deutschen Arzneibuch, Ausgabe VI, betragen bei:

Balsamum tolutanum	154—210
Oleum Amygdalarum	190—195
Oleum Arachidis	188—197
Oleum Jecoris Aselli	184—197
Oleum Lini	187—195
Oleum Olivarum	187—196
Oleum Persicarum	190—195
Oleum Rapae	168—179
Oleum Sesami	187—193

Die Bestimmung der Verseifungszahl kann nicht zur Feststellung der Identität von fetten Ölen dienen, gibt aber Aufschluß, ob ein Öl mit Harz oder Mineralöl (Paraffin) verfälscht ist.

Cera alba und Cera flava, Cetaceum.

Wie schon in der 4. und 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches steht auch in der 6. Ausgabe die Bestimmung der Säure- und Esterzahl sowie die Berechnung der Verhältniszahl, das ist das Verhältnis, in welchem Säurezahl und Esterzahl zueinander stehen und die Bestimmung der Buchner-Zahl für die Prüfung und Beurteilung des Bienenwachses an erster Stelle. Es wird die Säurezahl zu 16.8 bis 22.1, die Esterzahl zu 65.9 bis 82.1 angegeben. Das Verhältnis von Säurezahl zu Esterzahl soll 1 : 3 bis 4.3 sein.

Obwohl die in der 5. Ausgabe des Arzneibuches vorgeschriebenen Verfahren zur Bestimmung der Säure- und Esterzahl, sofern bei der

Bestimmung der letzteren das Erhitzen mit weingeistiger $n/_2$ Kalilauge unter sehr kräftigem Umschütteln im Wasserbade erfolgte, durchaus befriedigende Ergebnisse zeitigte, schreibt die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches, entsprechend den Vorschlägen von Berg und Bohrisch, als Lösungsmittel ein Gemisch von absolutem Alkohol und Xylol vor, das wegen seines höheren Siedepunktes wesentliche Vorzüge vor Weingeist hat und die Zahl der unrichtigen Bestimmungen ohne Zweifel erheblich vermindern wird. Das Verhältnis zwischen Säurezahl und Esterzahl (Verhältniszahl) ergibt sich dadurch, daß man die Esterzahl durch die Säurezahl teilt.

Die Prüfung auf Stearinsäure und Harz nach Buchner (Buchner-Zahl) hat gegenüber der Vorschrift in der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches keine Veränderung erfahren. Sie beruht bekanntlich darauf, daß Stearinsäure und Harz in dem kalten Weingeist von 75% leichter löslich sind, als die Cerotinsäure des Bienenwachses. Der vom Arzneibuch zugestandene Verbrauch von 2.3 ccm $n/_{10}$ Kalilauge entspricht etwa der Menge der in Lösung gebliebenen Cerotinsäure. Da man als Buchnerzahl die Anzahl der Milligramme Kaliumhydroxyd bezeichnet, welche sich aus der Anzahl der verbrauchten Kubikzentimeter $n/_{10}$ Kaliauge für 1 g Wachs berechnet, so läßt das Arzneibuch eine Buchnerzahl von höchstens 5.15 zu.

Es ist von G. Frerichs sowie von P. Bohrisch und F. Kürschner nachgewiesen, daß die für Cetaceum von der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches angegebenen Prüfungen nicht ausreichen, um die Reinheit desselben sicher zu stellen. Deshalb hat die neue Ausgabe des Arzneibuches die Bestimmung der Jodzahl, der Säure- und Esterzahl aufgenommen, die den Nachweis einer Verfälschung des Walrats mit Stearinsäure, Wachs und Fetten zu erbringen vermögen. Von einer Angabe des spezifischen Gewichts ist Abstand genommen, da sich dieses bei der blättrigen Struktur des Walrats nur schlecht bestimmen läßt.

Oleum Amygdalarum, Oleum Olivarum, Oleum Persicarum.

Neu aufgenommen ist in die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches Oleum Persicarum, Pfirsichkernöl. Das Pfirsichkernöl gleicht nahezu vollkommen dem Mandelöl, das es ersetzen soll. Es sind daher an dieses Öl die gleichen Forderungen, wie an Mandelöl gestellt, natürlich mit Ausnahme der Farbenreaktionen vermittels rauchender Salpetersäure. Bei Oleum Amygdalarum, Oleum Olivarum, Oleum Persicarum ist die s. Z. von Bohrisch (Ber. der Pharm. Ges. 1920, S. 206) empfohlene Prüfung auf Arachisöl in gekürzter Fassung aufgenommen, in der sie auch Baumwollsamenöl und Sesamöl erkennen läßt.

Oleum Lini, Oleum Jecoris Aselli.

Für Oleum Lini hat das Deutsche Arzneibuch, 6. Ausgabe, eine Prüfung auf Cruciferenöl mit Hilfe weingeistiger Silbernitratlösung (1 + 49) neu aufgenommen.

Oleum Jecoris Aselli sollte schon nach der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches durch Abkühlen bis unter 0° von den erstarrenden Anteilen befreit werden. Ob dieses geschehen, läßt dieses Arzneibuch dadurch prüfen, daß man ein mit Tran gefülltes Glas bei 0° stehen läßt. Da nach Beobachtungen von Bohrisch die Abkühlung auf 0° auf mindestens 3—4 Stunden auszudehnen ist, verlangt die 6. Ausgabe des Arzneibuches, daß innerhalb 4 Stunden feste Stoffe nicht oder nur in geringen Mengen auskristallisieren.

Paraffinum liquidum, Paraffinum solidum.

Bei Paraffinum solidum wird die neue Forderung aufgestellt, daß es auch auf frischem Bruch geruchlos sein soll, da ein an der Oberfläche vorhandener Geruch nach längerem Lagern verschwinden kann. In beiden Präparaten wurde neben der aus der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches übernommenen Schwefelsäureprobe zum Nachweise fremder organischer Verunreinigungen die Prüfung auf solche mit Kaliumpermanganat aus der Pharmacop. helvetica übernommen:

„Werden 10 g flüssiges oder festes Paraffin mit 10 Tropfen Kaliumpermanganatlösung 5 Minuten lang unter gutem Umrühren in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade erhitzt, so darf die rote Farbe nicht verschwinden.“

Es ist eine Lösung von 1 Teil Kaliumpermanganat in 999 Teilen Wasser zu verwenden.

Auch die Prüfung auf Schwefelsäure und Salzsäure wurde aus der schweizerischen Pharmakopöe übernommen, ferner wurden Prüfungen auf verseifbare Fette und Harze, sowie auf Nitronaphthalin bei Paraffinum liquidum aufgenommen, da Verfälschungen mit fetten Ölen häufiger beobachtet sind und Nitronaphthalin häufig als sogenanntes Entscheinungspulver zugesetzt wird, um vorhandenes Fluorescieren zu verdecken. An Stelle der in der 5. Ausgabe des Arzneibuches enthaltenen Prüfung auf Säuren wurde ein exakteres Verfahren aufgenommen, das gleichzeitig eine Prüfung auf Alkalien ermöglicht.

Vaselinum album, Vaselinum flavum.

Auch bei Vaselinum album und flavum ist zum Nachweis fremder organischer Verunreinigungen neben der Schwefelsäureprobe zum Nachweis fremder organischer Verunreinigungen die Prüfung auf solche mit Kaliumpermanganatlösung übernommen:

„Werden 10 g weißes Vaselin mit 10 Tropfen Kaliumpermanganatlösung (1 + 999) 5 Minuten lang zu einer bis zum Schmelzen des Vaselins erwärmten Reibschale gemischt, so darf die Kaliumpermanganatlösung ihre violette Farbe nicht verlieren.“

Bei dem gelben Vaselin ist unter Fortfall der Schwefelsäureprobe nur die Ausführung der Prüfung mit Kaliumpermanganat vorgeschrieben, weil für Vaselinum flavum die Schwefelsäureprobe zu empfindlich ist, da sich die besten Handelssorten gelbes Vaselin in weniger als einer halben Stunde schwarzbraun färben.

Gelbes und weißes Vaselin zeigen unter dem Mikroskop ganz charakteristische feine Nadeln, das ist in dem neuen Arzneibuch

berichtigt, aber keine körnigen oder grob kristallinischen Gebilde. Diese treten nur bei Kunstvaselin auf, die aus Paraffinölen durch Zusammenschmelzen mit Ceresin hergestellt sind. Solche Kunstprodukte sollen durch die mikroskopische Prüfung ausgeschlossen werden.

Adeps Lanae anhydricus.

Bei der Prüfung auf freie Säure und freies Alkali, die nach der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches in einer Auflösung von 2 g Wollfett in 10 ccm Äther vorgenommen wurde, hat man es als Nachteil empfunden, daß sich Adeps Lanae schlecht in Äther löst, und daß sich die ätherische Lösung mit der wässerigen Kalilauge nicht mischt. Deshalb wird jetzt vorgeschrieben, daß die Prüfung in der alkoholisch-ätherischen Lösung ausgeführt wird.

IV

136. H. Thoms und F. Unger:

Über Prüfungsmethoden der in das Deutsche Arzneibuch, Ausgabe 6, aufgenommenen Artikel: ätherische Öle, Campher, Eucalyptol, Menthol, Thymol, Balsame, Teere, Campheröl und verflüssigtes Phenol.

Ätherische Öle.

Da nach dem Deutschen Arzneibuch, Ausgabe 6, zu der Bereitung von Spiritus Angelicae compositus und Spiritus Melissae compositus an Stelle der Drogen die Verwendung der daraus gewonnenen ätherischen Öle verlangt wird, mußten die Artikel Oleum Angelicae, Oleum Valerianae und Oleum Citronellae (an Stelle von Melissenöl, siehe den betreffenden Artikel) neu aufgenommen werden. Außerdem empfahl sich die Neuaufnahme von Wurmsamenöl und Eucalyptusöl, da diese beiden Öle an therapeutischer Bedeutung in der Neuzeit sehr gewonnen haben.

Bei der Neubearbeitung der einzelnen Artikel ergab sich die Notwendigkeit, die vorhandenen Reaktionen und Reinheitsprüfungen nachzukontrollieren sowie durch Einführung eindeutiger qualitativer sowie quantitativer Methoden Verfälschungsmöglichkeiten weitestgehend auszuschließen. So wurde in den Fällen, wo die Bestimmung des polarimetrischen Drehungsvermögens bisher nicht gefordert war, diese Prüfung neu eingeführt, außerdem wurden die Angaben über die Löslichkeit dahin genauer präzisiert, daß jetzt fast allgemein die Menge Alkohol angegeben wird, in der sich 1 ccm des ätherischen Öles lösen soll. Die bislang geforderten Alkoholkonzentrationen sind abgeändert worden, da sie einen zu großen Spielraum zulassen und in einigen Fällen nicht die Löslichkeitsforderungen erfüllten; gefordert

wird deshalb jetzt die Verwendung von 70- und 90 volumprozentigem Alkohol.

War es auf Grund der wirksamen Inhaltsstoffe der ätherischen Öle möglich, eindeutige, leicht ausführbare und deshalb für die Apothekenpraxis geeignete quantitative Bestimmungsmethoden auszuführen, so ist von ihnen Gebrauch gemacht worden. Dementsprechend verlangt das Arzneibuch bei den Artikeln Kümmelöl, Nelkenöl, Zimtöl, Citronellöl, Lavendelöl, Pfefferminzöl, Sandelöl, Senföl, Thymianöl und Baldrianöl Gehaltsbestimmungen, außerdem annähernde Wertbestimmungen beim Wurmsamenöl und Eucalyptusöl, während DAB. 5 eine quantitative Bestimmung nur bei den Artikeln Zimtöl, Lavendelöl, Sandelöl, Senföl und Thymianöl forderte.

Erheblich vermehrt wurden außerdem die speziellen Nachweismethoden einzelner Verfälschungsmittel, wenn auch in einzelnen Fällen von der Aufnahme entsprechender Prüfungen Abstand genommen werden mußte, da zu manchen der in Frage stehenden Reaktionen zuviel Substanz benötigt wird (z. B. Prüfung auf westafrikanisches Sandelöl im Oleum Santali) oder die Prüfung zu lange Zeit erfordert (z. B. Bestimmung des Abdampfrückstandes bei Oleum myristicae aethereum), als daß sich die Einführung für die Apothekenpraxis empfiehlt. In erster Linie erschien hier wichtig die Aufnahme von Reaktionen auf fette Öle, etwaigen Halogengehalt (Tetrachlorkohlenstoff und synthetisch über Chlorverbindungen hergestellte Produkte), Zusätze von Alkohol und fremden Estern (besonders Phthalsäureestern), bei einigen Ölen auch auf Phenolgehalt und einen durch die Art der Versandgefäße bedingten Blei- resp. Kupfergehalt. Da ein Teil dieser Prüfungsbestimmungen allgemeine Gültigkeit besitzt, empfahl sich, um Wiederholungen zu vermeiden, die Aufnahme eines einführenden, diese Reaktionen zusammenfassenden Artikels Olea aetherea.

In diesem Artikel konnten die Reaktionen auf fette Öle (Fettfleckmethode), auf fremde Ester und auf Chlorgehalt vereinigt werden. Da alle ätherischen Öle sich unter dem Einfluß von Licht und Luft zersetzen und in Verharzung übergehen, wodurch sich die physikalischen Konstanten sowie die Alkohollöslichkeit schwerwiegend verändern, erschien an dieser Stelle eine diesbezügliche Aufbewahrungsvorschrift außerdem am Platz.

Zur Prüfung auf die in den letzten Jahren häufiger als Verfälschungsmittel auftauchenden Phthalsäureester standen zwei eindeutige Methoden zur Verfügung, und zwar die Fluoresceinmethode[1]), bei der 5 bis 7 Tropfen des ätherischen Öles mit Alkohol und Natronlauge abgedampft und die so erhaltenen Natriumsalze mit Schwefelsäure und Resorcin auf Fluoresceinbildung geprüft werden, sowie die von Schimmel & Co.[2]) empfohlene Methode, die sich auf der Unlöslichkeit des Kaliumphthalats wie auch der Kaliumsalze verschiedener anderer Säuren in absolutem Alkohol gründet. Da diese Methode wenig Zeit zu ihrer Ausführung bedarf und gegenüber jener

[1]) Apothek.-Ztg. **40**, 196 (1925).
[2]) Siehe Schimmel & Co., Berichte 1924, S. 124—125.

noch den Vorteil besitzt, daß auch manche anderen Ester mit erfaßt werden, wurde diese Prüfung aufgenommen; über ihre Genauigkeit

Tabelle 1.

1 ccm der Probe mit 10 ccm absolut-alkoholischer Kalilauge versetzt.

Anisöl, enthält Phthalsäure-diäthylester	In der Kälte	1 Minute im siedenden Wasserbade erwärmt Sofort beobachtet	Nach 1 Std. beobachtet
10 %	klar	zum Kristallbrei erstarrt	zum Kristallbrei erstarrt
5 %	klar	fast erstarrt	fast erstarrt
2.5 %	klar	reichl Kristallabscheidg.	sehr reichl. Kristallabsch.
1.25 %	klar	reichl. Kristallabscheidg.	sehr reichl. Kristallabsch.
0.625 %	klar	Kristallabscheidung	Kristallabscheidung
0 31 %	klar	klar	wenig Kristallabscheidg.
0.15 %	klar	klar	sehr wenig Kristallabsch.
0.08 %	klar	klar	klar
0.04 %	klar	klar	klar
0 %	klar	klar	klar

Tabelle 2.

Quantitative Bestimmung des Phthalsäureestergehaltes.

5 g ätherisches Öl werden mit 25 ccm alkoholischer Kalilauge (1 KOH + 9 absoluter Alkohol) auf dem Wasserbade 1 Std. lang am Rückflußkühler unter häufigem Umschwenken erwärmt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag im Goochtiegel gesammelt, mit absolutem Alkohol bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion, dann mit Äther gewaschen und 2 Std. bei 110° bis 120° getrocknet. Bei sehr hochprozentigen Verfälschungen wurde mit absolutem Alkohol verdünnt und mehr absolut-alkoholische Kalilauge zugesetzt.

Untersucht wurden mit Phthalsäurediäthylester versetzte Proben von Angelicaöl,

5%ige Verfälschung:	getrocknet bei 110—120°,	gefunden 5.082%
10%ige Verfälschung:	getrocknet im Vakuum,	gefunden 12.35%
	getrocknet bei 60°,	gefunden 12.33%
	getrocknet bei 110°,	gefunden 10.43%
20%ige Verfälschung:	getrocknet im Vakuum,	gefunden 23.89%
	getrocknet bei 60°,	gefunden 23.80%
	getrocknet bei 110°,	gefunden 20.15%
50%ige Verfälschung:	getrocknet bei 110—120°,	gefunden 49.983%

siehe Tabelle I und II. Einen abweichenden Ausfall zeigt die Reaktion übrigens bei der Prüfung von Nelkenöl und Rosenöl, da sich das in diesem enthaltene Stearopten sowie das bei jenem gebildete Eugenolkalium nicht in kaltem absoluten Alkohol lösen und so positiven Ausfall vortäuschen können. Da aber das Stearopten des Rosenöls wie auch das Eugenolkalium in heißem absoluten Alkohol löslich sind, nicht aber das Kaliumphthalat, so ist auch bei diesen Ölen die Methode anwendbar.

Die Prüfung auf halogenhaltige Verfälschungsmittel wurde im Anklang an die Chlorbestimmung im Benzaldehyd fixiert.

Eine allgemeine Forderung der Prüfung auf Schwermetallgehalt empfahl sich nicht, da nur ein kleiner Teil der in Frage kommenden ätherischen Öle in Blei- resp. Kupfergefäßen versandt wird. Außerdem sind zu dieser Prüfung wenigstens 5 ccm des betreffenden Öles nötig, eine allgemeine Forderung würde also eine ziemliche Belastung darstellen; sie ist deshalb auf Anisöl, Citronenöl, Citronellöl und Zimtöl beschränkt geblieben.

Nicht ermöglichen ließ sich die Einführung einer allgemeinen Prüfung auf Alkoholzusätze. Die sicherste Methode zum Alkoholnachweis ist die Fuchsinprobe, bei der entweder ein Fuchsinkristall in das Öl selbst gebracht wird oder das Öl in einem Probierrohr, das mit einem einen Fuchsinkristall umschließenden Wattebausch locker verschlossen ist, über kleiner Flamme zum Sieden erhitzt wird; bei Anwesenheit von Alkohol färbt sich die Watte resp. das Öl rot. Diese Reaktion ist aber keine Spezialreaktion auf Alkohole, sondern eine allgemeine Reaktion auf Hydroxylgruppen, denn jede OH-Gruppen enthaltende Substanz vermag Fuchsin zu lösen. So fiel auch diese Reaktion immer positiv aus bei nachweislich reinen, aber von Natur aus Phenole oder Alkohole enthaltenden sowie auch bei alten, in Verharzung übergegangenen Ölen. Bei der Verharzung vieler Öle bilden sich, scheinbar unter Aufnahme von Luftsauerstoff, Hydroxylgruppen, denn es konnte festgestellt werden, daß Kienöl und Citronenöl, die anfangs negativen Ausfall bei der zuerst aufgeführten Fuchsinprobe (Fuchsin im Öl) zeigten, nach mehrmonatigem Stehen in verkorkten, aber nur wenig gefüllten, weißen Flaschen durch Fuchsin sofort oder nach einigen Minuten rot gefärbt wurden. Da diese erst durch Zersetzung entstehenden Fuchsin lösenden Körper zu einem großen Teile nicht oder erst bei höheren Temperaturen destillieren, empfahl sich die Einführung der zu zweit aufgeführten Methode, bei der das Fuchsin nur den Dämpfen des Öles ausgesetzt wird. Eine allgemeine Einführung dieser Methode war selbstverständlich nicht möglich, da die natürlich vorhandenen Phenole, Alkohole u. dgl. größtenteils bei nicht so hohen Temperaturen sieden, als daß ihre Dämpfe nicht mit dem Fuchsin in Berührung kämen.

In etwas gegen das DAB. 5 erweiterter Form ist jetzt auch der Siedepunkt als Reinheitskriterium herangezogen worden, besonders bei Oleum Santali und Oleum Terebinthinae, wo durch Fixierung der niedrigst zulässigen Siedetemperatur ein Teil der verwendeten Verfälschungsmittel ausgeschlossen wird. Eine allgemeinere Einführung dieser Reinheitskonstante, die nach den darüber angestellten Versuchen von erheblichem Wert für die Beurteilung der Öle sein kann, war aber noch nicht möglich, da noch nicht ausreichend Material darüber gesammelt werden konnte. Zur Ausführung dieser Siedepunktbestimmung sowie zum Fraktionieren von ätherischen Ölen läßt sich die jetzt vorgeschriebene Apparatur mit bestem Erfolge verwenden.

Ebenso mußte von der Einführung des Brechungsexponenten als Reinheitskriterium Abstand genommen werden, wenn auch gerade durch diese Konstante häufig Verfälschungen, besonders Zusätze von Benzin und Benzol, erkannt werden können. Darauf hingewiesen sei noch an dieser Stelle, daß bei der Phenolprüfung die bisher meist an-

gewandte Eisenchloridlösung durch ihre Verdünnung mit Wasser (1 + 9) ersetzt ist, weil bei geringem Phenolgehalt die ziemlich starke Eigenfärbung der Eisenchloridlösung häufig die entstehenden Färbungen verdeckt. Hinsichtlich der Spezialreaktionen sei auf die einzelnen Artikel hingewiesen.

Oleum Angelicae.

Da die chemischen Konstanten Säurezahl, Esterzahl und Esterzahl nach Acetylierung zur Erkennung von Verfälschungen kaum beitragen, sind in der Fassung des neuen Artikels als Reinheitskriterien nur die Bestimmung der Dichte, der polarimetrischen Drehung sowie der Löslichkeit aufgenommen, außerdem zur Ausschaltung von Alkoholzusätzen die Fuchsinprobe.

Oleum Anisi.

Dem von verschiedener Seite geäußerten Wunsch, das Anisöl, wie es im DAB. 4 geschehen ist, wieder durch Anethol zu ersetzen, konnte keine Folge gegeben werden, da nach verschiedenen Angaben bei Verwendung von Anethol zur Herstellung von wässerigen Mixturen Kristallabscheidung erfolgen soll. Wenn auch diese Angaben vielleicht nicht ganz stichhaltig sind, zumal scheinbar dieselbe Schwierigkeit auch bei Verwendung guten Anisöles eintritt, so empfiehlt doch der durch die Nebenbestandteile bedingte feinere Geruch die Anwendung des Anisöles. Da momentan aber der Anbau von Anis in Rußland fast vollständig zurückgegangen ist, sind zurzeit Früchte von Pimpinella anisum L. sowie das daraus gewonnene Öl in ausreichender Menge nicht zu beschaffen. Die in den Handel gebrachten Öle sind deshalb fast durchweg aus den Früchten des Sternanis (Illicium verum Hooker fil.) gewonnen. Da beide Öle als Hauptbestandteil Anethol (85—90%) enthalten und auch die Nebenbestandteile (z. B. Methylchavicol) in beiden Ölen, wenn auch in verschiedenem Mengenverhältnis vorkommen, bestand kein Bedenken, beide Öle nebeneinander zum Gebrauch zuzulassen, zumal die Öle in ihren durchschnittlichen physikalischen Konstanten fast völlig übereinstimmen. Überdies sei auch darauf hingewiesen, daß die Pharmacopoeia of the United States, Ausgabe IX, als Anisöl beiderlei Öle zuläßt.

Da neuerdings schwach rechtsdrehende Sternanisöle beobachtet werden, sind die Angaben über die polarimetrische Drehung dementsprechend geändert worden. Außerdem ist eine Prüfung auf Phenole, auf Alkoholzusätze sowie auf einen durch die Art der Versandgefäße bedingten etwaigen Gehalt an Blei und Kupfer neu aufgenommen. Bei der Prüfung auf Phenole, wie sie von den Pharmakopöen von Amerika VIII, Frankreich 1908, Rußland 1910 und Spanien 1905 gefordert wird (die weingeistige Lösung soll auf Zusatz von Ferrichloridlösung nicht blau, braun oder violett gefärbt werden), ist zu bemerken, daß weingeistige Phenollösungen durch Eisenchlorid höchstens grünstichig, nicht aber blau oder violett gefärbt werden. Erst nach Zusatz von Wasser macht sich Violettfärbung bemerkbar.

Abweichungen in der Alkohollöslichkeit lassen auf Verfälschungen mit Petroleum, fetten Ölen und Terpentinöl schließen. Ein Zusatz von Fenchelöl macht sich durch höhere Rechtsdrehung bemerkbar.

Oleum Calami.

Die im DAB. 5 angegebene Identitätsreaktion mit Eisenchloridlösung ist als unnötig fortgelassen, außerdem die Löslichkeit in 90%igem Alkohol dahin näher präzisiert worden, daß sich 1 ccm Calmusöl in 0.5 ccm 90%igen Alkohols klar lösen muß. Auch ist die untere Grenze für *d* gegenüber den Angaben des DAB. 5 geringfügig geändert.

Von Verfälschungen sind bisher beschrieben: Beimengungen von Salicylsäure, Benzoesäure sowie Zusätze von Kampferölanteilen, welch letztere meist an der schlechteren Löslichkeit in Alkohol erkannt werden können.

Oleum Carvi.

Auch hier empfahl es sich aus dem beim Anisöl näher ausgeführten Grunde nicht, den verschiedentlich gemachten Vorschlägen zu entsprechen, wie im DAB. 4 das Kümmelöl durch das Carvon zu ersetzen. Zweckmäßig erschien aber zur Prüfung der Reinheit und Güte des Öles die Aufnahme einer Carvongehaltsbestimmung, und zwar der leicht und sicher ausführbaren Natriumsulfitmethode, die auch von der Pharmacopoeia of the United States, IX. Ausgabe, aufgenommen ist. Als Mindestgehalt wird ein Gehalt von 50 Volumprozent Carvon im Kümmelöl gefordert.

Geändert sind außerdem gegenüber den Angaben des DAB. 5 die Grenzen für α_D und für d, da neuerdings Öle mit geringfügig stärkerer polarimetrischer Drehung und höheren Dichten beobachtet sind.

Von Verfälschungen ist in der Literatur der letzten 15 Jahre nicht viel erwähnt. Schimmel & Co. (siehe Pharm. Ztg. 1920, S. 160) führt ein mit 56.4% Phthalsäuredimethylester versetztes Öl an, welche Verfälschung sich durch die im allgemeinen Artikel Olea aetherea geforderte Prüfungsmethode mittels absolut-alkoholischen Kalis leicht nachweisen läßt.

Oleum Caryophylli.

Auch hier ist an der Verwendung des Nelkenöls festgehalten und nicht manchen Vorschlägen entsprechend das Eugenol, wie im DAB. 4, aufgenommen worden.

Gefordert ist aber jetzt eine Bestimmung des Gehalts an Eugenol + Aceteugenol durch Absorption mittels verdünnter Lauge, und zwar mit 3%iger Natronlauge, die, wie S c h i m m e l verschiedentlich anführt, und auch eigene Untersuchungen ergeben haben, bei Versuchen mit Mischungen bekannter Zusammensetzung genauere Resultate lieferte als die Verwendung von 5%iger Lauge (wie beim Thymianöl). Störend wirkt bei dieser Bestimmung häufig, daß Tröpfchen der nichtphenolischen, ungelösten Bestandteile an den Wandungen des Kassiakölbchens haften bleiben. Zur Abstellung dieses Übels hat es sich sehr bewährt, das ungelöste Öl durch Zugabe von gesättigter Kochsalzlösung, wodurch das spezifische Gewicht der wässerigen Schicht erhöht wird, in den Hals des Kolbens zu treiben. Besonders empfiehlt es sich aber, den auf Grund dieser Beobachtun-

gen konstruierten Kassiakolben mit schräg (nicht gewölbt) abfallenden Wänden zu benutzen, bei dessen Verwendung es leicht gelingt, die etwa noch an den Wänden haftenden Tröpfchen durch leichtes Beklopfen und Drehen des Kölbchens in den graduierten Hals zu treiben. Zu bemerken ist noch bei der Eugenolbestimmung, daß bei Verwendung von 5 ccm des zu untersuchenden Öles die Fehlergrenze ziemlich hoch ist (ca. 2% bei Anwendung von 5 ccm, von 10 ccm bis 1%). Doch ist aus Ersparnisgründen die Verwendung von 5 ccm vorgezogen worden, zumal damit für die Praxis hinreichend genaue Resultate erzielt werden. Hinsichtlich des Eugenolgehaltes sind die Grenzen ziemlich weit gestellt worden (80—96%; nach Angaben von Heine & Co. enthält gutes Öl durchschnittlich etwa 90%; nach Angaben von Gildemeister & Hoffmann liegen die Grenzen des Eugenolgehalts zwischen 78% und 95%, selten 98%). Von den bis zum Jahre 1911 erschienenen Pharmakopöen verlangten die meisten als Mindestgehalt 80, teilweise auch 85% Eugenol.

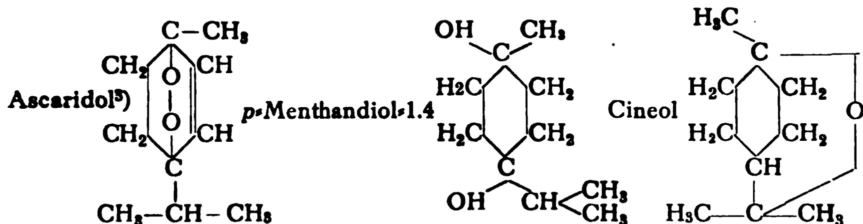
Neu aufgenommen ist ferner die Reaktion der wässerigen Emulsion mit Lackmuspapier sowie die Prüfung auf einen etwaigen Phenolgehalt. Dem Auftreten von Ölen mit geringfügig stärkerer polarimetrischer Drehung ist durch entsprechende Änderung der Grenzen für α_D Rechnung getragen worden. Von der Aufnahme der Identitätsreaktionen mit Kalkwasser und mit Schwefelsäure (siehe Hartwig: Apothek.-Ztg. 1911, S. 45, Richter: Pharm. Zentralhalle 1912, S. 865) ist Abstand genommen, da diesen Reaktionen keine ausschlaggebende Bedeutung beizumessen ist.

Von Verfälschungen sind in der Literatur besonders Öle mit Zusätzen von Weingeist, Zimtöl, Sassafrasöl, Thymianöl, Paraffinöl, Ricinusöl und Kampferölanteilen beobachtet worden, die sich meist durch Abweichungen in den physikalischen Konstanten, in den Lösungsverhältnissen und im Eugenolgehalt zu erkennen geben.

Oleum Chenopodii anthelmintici.

Da das Wurmsamenöl zu den stark wirkenden Arzneimitteln gehört und der Gehalt an dem wirksamen Bestandteil, dem Ascaridol, ziemlich variiert (ca. 62—70% u. m., bei leichten Ölen von *d*, 0.9426 sogar nur ca. 45%), war es von großer Wichtigkeit, ein Verfahren zur Bestimmung des Ascaridolgehaltes zu finden.

Von E. K. Nelson (Journal American Pharm. Assoc. 1921, Bd. 11, S. 836) wurde hierfür eine Methode ausgearbeitet, die auf die Löslichkeit des Ascaridols in 60volumprozentiger Essigsäure sich gründet. Die übrigen im Oleum Chenopodii enthaltenen Bestandteile sollen in 60%iger Essigsäure unlöslich ein. Dahin gehende Versuche ergaben aber, daß diese Angaben nur bedingt zutreffen. Schüttelte man z. B. 5 ccm einer Probe Wurmsamenöl mit 50 ccm 60%iger Essigsäure, so betrug der ungebundene Rest 1.8 ccm, entsprechend 64% Ascaridol, beim Schütteln mit 100 ccm gleich starker Essigsäure blieben nur 0.9 ccm, entsprechend 82% Ascaridol, ungelöst. Auch Schimmel & Co. äußern sich ungünstig über diese Methode.



Des weiteren wurde versucht, im Hinblick auf die Äthernatur des Ascaridols eine Bestimmungsmethode auszuarbeiten, die, ebenso wie die Cineolbestimmungen im Oleum Eucalypti, auf der Bildung von Molekül-Additionsverbindungen beruht. Im Gegensatz zum Cineol verbindet sich Ascaridol aber nicht mit konzentrierter Phosphorsäure und wird durch konzentrierte Arsensäure sogar zersetzt. Dagegen löst es sich in überschüssiger 50%iger wässeriger Resorcinlösung, während Cymol und die sonstigen Nebenbestandteile im Wurmsamenöl, darin praktisch unlöslich sind. Ob diese Löslichkeit auf Bildung einer Molekülverbindung beruht, ließ sich nicht eindeutig feststellen. Auch war diese Methode zur quantitativen Bestimmung nicht zu verwenden, weil scheinbar bei Gegenwart von Ascaridol auch Cymol und Safrol von der wässerigen Resorcinlösung aufgenommen werden. Ebenso verhält sich Wurmsamenöl beim Schütteln mit 80%iger Chloralhydratlösung. Die einzige, auf derselben Grundlage beruhende Methode, die bessere Resultate liefern könnte, beruht auf der Abscheidung des Ascaridols als ferrocyanwasserstoffsaures Salz. Zwar bildet auch scheinbar Safrol mit Ferrocyanwasserstoffsäure ein Anlagerungsprodukt, doch ist Safrol nur in sehr geringer Menge im Wurmsamenöl enthalten. Wegen der leichten Zersetzlichkeit der Ferrocyanwasserstoffsäure beim Aufbewahren ist aber auch diese Methode nicht in Betracht gezogen worden.

Schließlich wurde noch versucht, eine quantitative Bestimmung des Ascaridols derartig vorzunehmen, daß man es zum Glykol *p*-Menthandiol-1.4 (Formel siehe oben) reduziert und dann die Acetylzahl bestimmt. Das *p*-Menthandiol-1.4 entsteht durch katalytische Hydrierung des Ascaridols. Da dieses Reduktionsverfahren aber praktisch nicht in Betracht kommt, wurde versucht, durch Reduktion mit Zinnchlorüreisessig das Glykol zu erhalten. Doch explodiert das Ascaridol mit dieser Reduktionsmischung ohne äußere Wärmezufuhr sofort unter Selbstentzündung. Eine gleiche explosionsartige Zersetzung tritt übrigens ein, wenn man Ascaridol mit festem Zinkchlorid, 38%iger Salzsäure, starker Ameisensäure und alkoholisch-salzsaurer Goldchloridlösung schüttelt.

Einigermaßen eindeutige Ascaridolwerte erhält man, wenn man das Wurmsamenöl im Vakuum fraktioniert destilliert und die Ascaridolfraktion (bei 8 mm 96—97°, bei 4—5 mm 80—84°) wägt. Diese Methode ist aber kaum für die Praxis anwendbar, besonders da, um die Fehlerquelle möglichst herabzudrücken, größere Mengen des Öles zu

[5]) Von W a l l a c h aufgestellte Formel.

dieser Bestimmung erforderlich sind. Vor einer Trennung durch Destillation bei Atmosphärendruck ist dringend zu warnen, weil sich das Ascaridol beim Erhitzen auf Temperaturen über 130° häufig explosionsartig zersetzt. Da aber diese Zersetzung bei nicht näher bekannten Bedingungen und nicht immer einen explosionsartigen Verlauf nimmt, so ist es nicht möglich, wie vorgeschlagen wurde, auf Grund der Zersetzungsgeschwindigkeit wenigstens annähernd den Ascaridolgehalt zu ermitteln, oder zu sagen, daß das Öl bei einem Ascaridolgehalt von ca. 60% sich beim Erhitzen explosionsartig zersetzt.

Mit dieser Zersetzung des Wurmsamenöls geht aber eine Dunkelfärbung des Öles Hand in Hand, die auf Grund eingehender Versuche von dem Ascaridolgehalt abhängig ist. Diese Tatsache wurde an Ascaridol-*p*-Cymol-Mischungen mit von 20% an aufwärts steigendem Ascaridolgehalt kontrolliert. Dabei fand sich, daß bei 1 Min. langem Erhitzen der fast farblosen Proben sich die Mischungen mit 20 bis 50% Ascaridol nur höchstens hellcitronengelb färbten, während die Mischungen mit 60—70% Ascaridol eine tiefdunkelgelbe bis bräunlichgelbe, bei 75—90% Ascaridol eine rötlichbraune Färbung annahmen. Stürmisches Aufsieden trat bei diesen Mischproben bei einem Gehalt von ca. 40—50% Ascaridol an ein, doch ist hier die Grenze nicht so scharf zu beobachten, daß man daran den niedrigst zulässigen Ascaridolgehalt fixieren könnte. Auf Grund dieser Verfärbungen wurde bei drei der vorliegenden Proben ein Gehalt von 60—65%, bei einer Probe von annähernd 70%, und bei drei Proben von ca. 75% ermittelt. Eine Probe, die sich auf Grund der qualitativen Untersuchung als mit Amylestern, Terpentinöl und scheinbar auch Cineol verfälscht erwies, hatte einen Ascaridolgehalt von ca. 50 bis 55%.

Da es auf Grund der bisherigen Versuche nicht möglich war, eine absolut eindeutige quantitative Ascaridolbestimmung zu finden, mußte man sich begnügen, diese ziemlich scharf bei einem Gehalt von zirka 60% Ascaridol einsetzende Verfärbung als einziges Gehalts- sowie Reinheitskriterium neben der Bestimmung der Dichte sowie der polarimetrischen Drehung aufzunehmen und außerdem die Alkohollöslichkeit zu ermitteln. Die Angaben des Ergänzungsbuches IV. S. 282, über die Löslichkeit sind übrigens nicht zutreffend und müssen dahin abgeändert werden, daß Wurmsamenöl in dem gleichen Volumen 80volumprozentigen Alkohols löslich sein muß, nicht aber wie angegeben in 3—10 Volumen 70volumprozentigen Alkohols. Nur eine der bei der Untersuchung vorliegenden Proben, die oben als verfälscht angeführt wurde, hielt diese Forderung, eine andere löste sich opalisierend in der angegebenen Menge 70%igen Alkohols, die weiteren Proben waren auch in 14 Volumen 70%igen Alkohols nur bis auf feine Tröpfchen, die wohl häufig übersehen wurden, löslich.

Oleum Cinnamomi.

Neu aufgenommen ist die Prüfung auf einen Gehalt an Schwermetallen, da die im Zimtöl enthaltene Zimtsäure die zum Versand benutzten Bleikisten angreift und so die Öle manchmal einen gewissen

Bleigehalt aufweisen. Sonst sind nur geringfügige, mehr redaktionelle Änderungen gegenüber der Fassung des DAB. 5 vorgenommen. In der Literatur der letzten 15 Jahre sind von Verfälschungen erwähnt: Zimtblätteröl (gewonnen dadurch, daß Rinden und Blätter zusammen destilliert werden, siehe Pharm. Ztg. 1921, S. 95), Cassiaöl und Phthalsäurediäthylester. Letzterer läßt sich durch die Reaktion mit alkoholischem Kali leicht nachweisen. Cassiaölzusätze fallen durch Rechtsdrehung, hohe Dichte und hohen Aldehydgehalt auf, Zimtblätteröl durch abweichenden Geruch, niedrigen Aldehyd- und hohen Eugenolgehalt. Die Billonsche Reaktion zur Unterscheidung des Ceylon-Zimtöls vom Cassiazimtöl (grüngelbe Färbung des Ceylon-Zimtwassers mit 1%iger Natrium- oder Kaliumarsenitlösung; siehe Pharm. Zentralhalle 1912, S. 866) traf für die zur Untersuchung stehenden Proben nicht zu.

Oleum Citri.

Die Neuaufnahme einer Bestimmung des für die Güte des Öles wichtigen Citralgehaltes empfahl sich nicht, da die bisher vorgeschlagenen Methoden[4]) keine Gewähr für ausreichende Genauigkeit bieten. Günstigere Ergebnisse liefert zwar die von Schimmel & Co. benutzte Klebersche Methode[5]), doch fordert sie die Einführung einer neuen, nicht sehr haltbaren Normallösung, so daß sich bei der seltenen Ausführung der Methode in der Apothekenpraxis Schwierigkeiten ergeben würden. Ebensowenig kommt auch eine Bestimmung des Verdampfungsrückstandes, die einen gewissen Wert bei der Erkennung künstlicher durch Mischen von Citral mit Citronenölterpenen hergestellter Öle bietet, nicht in Betracht, weil Gewichtskonstanz erst nach 12stündigem Erhitzen erreicht wird.

Neu aufgenommen ist dagegen die Prüfung auf einen etwaigen Gehalt an Schwermetallen sowie die Prüfung auf Alkoholzusätze, außerdem ist die untere Grenze für α_D auf Grund neuerer abweichender Beobachtungen gegenüber den Angaben des DAB. 5 herabgesetzt worden.

Von Verfälschungen sind besonders zu nennen: Terpentinöl, Carven, Pomeranzenölterpene, Citronenölterpene, Cedernholzöl, Stearin, Mineralöle, Spiritus, Ricinusöl, Glycerinacetat und Phthalsäurediäthylester.

Soweit nicht, wie auf Ricinusöl und Stearin (Fettfleckprobe), auf Alkohol und auf Phthalsäurediäthylester besondere Prüfungen angegeben sind, lassen sich häufig die erwähnten Fälschungen an ab-

[4]) Diese Methoden beruhen auf der Absorption des Citrals durch Natriumsulfit oder Natriumbisulfit (Bildung von citraldihydrodisulfonsaurem Natrium resp. citraltrihydrotrisulfonsaurem Natrium), auf der Bestimmung mittels Hydroxylamin (Titration des überschüssigen Hydroxylamins) oder als Citrylidencyanessigsäure, auf kolorimetrischen (mittels fuchsinschwefliger Säure oder *m*-Phenylendiaminchlorhydrat) und spektroskopischen Methoden, auf der Reduktion der Aldehyde zu Alkoholen und der quantitativen Bestimmung dieser Alkohole durch die E. Z. nach Acetlg. sowie auf der Umsetzung mit Phenylhydracin.

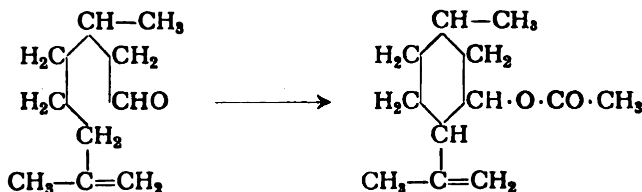
[5]) C. Kleber, Am. Perfumes 6, 284 (1912); Schimmels Berichte, April 1912, S. 64.

weichenden physikalischen Konstanten und veränderter Löslichkeit erkennen. Doch ist es im allgemeinen schwer, durch einfach analytische, für die Apothekenpraxis geeignete Methoden Verfälschungen, besonders mit Terpentinöl und Citronenterpenen, sicher nachzuweisen. Empfohlen konnte auch nicht die schon von einzelnen älteren auswärtigen Pharmakopöen aufgenommene Prüfung auf Terpentinölzusätze werden, die sich auf zu große Unterschiede (der Drehungswinkel der ersten Fraktion, die ungefähr ein Zehntel des Öles darstellt, soll nicht mehr als um 2°, nach anderen Angaben 5°, von dem des Gesamtöles abweichen) in der polarimetrischen Drehung der einzelnen Citronenölfraktionen gründet, weil zu dieser Prüfung 100 ccm des Öles nötig sind.

Oleum Citronellae.

Für die Bereitung des Spiritus Melissae compositus müssen jetzt, wie schon anfangs erwähnt, statt der Drogen die daraus isolierten ätherischen Öle verwendet werden. Die Ölausbeute aus dem Kraut von Melissa officinalis L. ist aber so geringfügig (gefunden 0.014% in frischem Kraut zu Beginn der Blüte, 0.104% in frischem Kraut in voller Blüte: siehe Gildemeister & Hoffmann, 2. Auflage, III. Bd., S. 501), daß der Preis für echte Öle unerschwinglich hoch werden würde. Das Melissenöl des Handels ist deshalb auch kein reines Destillat aus der im DAB. 5 vorgeschriebenen Droge, sondern entweder über Melissenkraut destilliertes Citronen- resp. Citronellöl oder nur ein fraktioniertes Citronellöl. Um von vornherein derartige nicht immer einwandfreie und schwer normierbare Handelsprodukte auszuschließen, wurde das wegen seines an Melissenöl erinnernden Geruches auch unter dem Namen „ostindisches Melissenöl" gehandelte Citronellöl, und zwar das feinere „Java-Citronellöl" aus dem Kraute von Cymbopogon Winterianus Jowitt, in das neue Arzneibuch aufgenommen.

Als wichtigstes Reinheitskriterium kommt für das Citronellöl neben der Bestimmung der Dichte, der polarimetrischen Drehung und der Alkohollöslichkeit die Prüfung auf den Gesamtgeraniolgehalt (*d*-Citronellal + Geraniol) durch Bestimmung der Esterzahl nach Acetylierung in Betracht. Bei der Acetylierung wird das im Öl enthaltene *d*-Citronellal nach



in Isopulegylacetat, daneben in Citronellaldiacetat und Enolcitronellalacetat umgewandelt und ebenso wie das neben dem Geraniol vorhandene *d*-Citronellol sowie die Ester dieser Alkohole als Geraniol

bestimmt. Der Gesamtgeraniolgehalt des Java-Citronellöls betrug bei früher untersuchten Ölen fast durchweg mindestens 85%. Da neuerdings aber auch Öle mit geringerem Gehalt beobachtet wurden, wurde als untere Grenze ein Gehalt von 80% Gesamtgeraniol festgesetzt. Das Ceylon-Citronellöl (von Cymbopogon Nardus Rendle) enthält geringere Mengen an Gesamtgeraniol (bei guten Ölen untere Grenze ca. 57%), unterscheidet sich aber auch in seinen physikalischen Konstanten erheblich von dem vorgeschriebenen Java-Citronellöl, so daß Fälschungen und Verwechslungen weniger zu befürchten sind.

Ceylon-Citronellöl	Java-Citronellöl
d_{15° 0.900—0.920	d_{15° 0.885—0.901
α_D —7 bis —22	α_D + 1.7 bis —3.5
gelb bis gelbbraun	farblos bis blaßgelb

Eine Einführung von getrennten Geraniol- und Citronellalbestimmungen empfahl sich nicht, da sie für die Apothekenpraxis wenig geeignet sind. Außerdem hat sich auch die Bezeichnung Gesamtgeraniol allgemein eingebürgert.

Wie aus der Literatur zu entnehmen ist, und auch vergleichende Untersuchungen ergeben haben, ist bei der Acetylierung die Einhaltung einer zweistündigen Acetylierungsdauer unbedingt erforderlich, um einwandfreie, nicht zu niedrige Resultate zu erhalten; die bei einstündiger Acetylierungsdauer erhaltenen Werte lagen meist um 3—4% niedriger.

Von Verfälschungen sind bisher beobachtet: fettes Öl, Petroleum, Alkohol und Citronenölterpene. Zusätze von fettem Öl fallen durch geringere Alkohollöslichkeit auf, während ein mit Petroleum versetztes Öl mit der angegebenen Menge Alkohol eine klare Lösung gibt, die sich aber auf weiteren Zusatz des Lösungsmittels trübt. Die Prüfung auf Alkoholzusätze mittels Fuchsin ist hier wegen des Geraniolgehaltes nicht anwendbar, doch würden Alkoholzusätze die Esterzahl nach Acetylierung wie auch die physikalischen Konstanten beeinflussen.

Da das Citronellöl in Kupfergefäßen versandt wird und deshalb verschiedentlich Öle mit einem gewissen Kupfergehalt beobachtet worden sind, teilweise sogar durch Kupfersalze grün gefärbte Öle, so ist außerdem eine Prüfung auf Schwermetallverbindungen aufgenommen.

Oleum Eucalypti.

Die wichtigste Frage bei der Ausarbeitung dieses Artikels war, ob als Ursprungspflanze des Öles nur Eucalyptus globulus Labill. zuzulassen sei, oder ob auch Öle, die durch Destillation von Blattgemischen erhalten werden, oder direkte Ölmischungen noch annehmbar seien. Hiermit hängt eng die Frage zusammen, ob eine Prüfung auf Phellandren aufzunehmen ist, wie sie die Pharmakopöen von Amerika 1905, England 1898, Frankreich 1908 und Japan 1907 schon fordern. Denn während die stark cineolhaltigen Öle von Eucalyptus globulus Labill., E. Smithii Bak., E. Morisii Bak., E. Polybractea Bak. u. a. kein Phellandren enthalten, finden sich in den Ölen anderer Arten, die häufig zu Mischungen verwandt werden, besonders E. amygdalina

Labill., mehr oder minder große Mengen dieses Kohlenwasserstoffes. Da die vorliegenden pharmakologischen Untersuchungen noch nicht genügend Klarheit darüber geben, ob dem Phellandren eine reizende Wirkung, besonders in stärkerer Konzentration, zuzusprechen ist, oder ob die manchmal beobachtete Reizwirkung durch unterhalb 120° siedende aldehydische Bestandteile der Öle bewirkt wird, erschien es zweckmäßig, eine Prüfung auf Phellandren einzuführen und außerdem zu fordern, daß Eucalyptusöl aus den Blättern des meist angebauten Eucalyptus globulus gewonnen sein muß.

Bei der Phellandrenprobe ist aber zu bemerken, daß die von den erwähnten Pharmakopöen geforderte Prüfungsmethode[6]) vollkommen unzureichend ist, da sie erst eindeutige Ausschläge bei einem Zusatz von 80% Amygdalinöl zu dem Öl von Eucalyptus globulus gibt, wogegen die von Wallach und Gildemeister vorgeschlagene Methode, bei der man eine Mischung von 1 ccm Eucalyptusöl, 2 ccm Petroläther und 1 ccm kalt gesättigter Natriumnitritlösung unter Umschütteln mit 1 ccm Eisessig versetzt, auch schon Zusätze von 5% Amygdalinöl deutlich erkennen lassen soll, was durch eigene Versuche bestätigt werden konnte.

Wegen des Verwendungszweckes, besonders da auch der Hauptbestandteil des Eucalyptusöles, das Cineol, als besonderer Artikel unter der Bezeichnung Eucalyptolum in das Arzneibuch jetzt aufgenommen ist, erschien es nicht nötig, eine genaue Bestimmung des Cineolgehaltes aufzunehmen, wie sie die Pharmakopöen von Amerika 1905 (Phosphorsäuremethode) und Italien 1909 (Resorcinmethode) fordern. Außerdem sind diese wie auch die andern bisher ausgearbeiteten Methoden, die alle auf der Fähigkeit des Cineols zur Bildung von Molekülverbindungen beruhen, sehr umständlich, da meistenteils diese nicht sehr stabile Additionsverbindung isoliert werden muß, wodurch erhebliche Fehlerquellen bedingt sind, so daß man nur bis um 4% und mehr differierende Resultate auch beim saubersten Arbeiten erhält. Die Forderung der Pharmakopöe von England 1898, daß Eucalyptusöl, mit ca. 84%iger Phosphorsäure geschüttelt, eine halbfeste Masse bilden soll, reicht nach den Untersuchungen an Cineolmischungen bekannter Zusammensetzung vollkommen aus, um minderwertige Öle mit einem Cineolgehalt unter 50% auszuschließen, besonders wenn außerdem gefordert wird, daß mindestens 50% des Öles bei 175—185° sieden müssen. Außerdem sind auch Öle mit zu hohem Pinengehalt wie auch mit Terpentinöl und Kampferölanteilen verfälschte Öle nicht in drei Raumteilen 70volumprozentigen Alkohols löslich. Bei reinen Ölen aus Sizilien (siehe Schimmels Berichte 1924, S. 25) und aus Kalifornien (siehe Schimmels Berichte 1916, S. 27 u. ff.) ist zwar manchmal eine geringere

[6]) Amerika 1905: Mischt man 2 ccm des Öles mit 4 ccm Eisessig und fügt nach und nach 3 ccm gesättigter wässeriger Natriumnitritlösung hinzu, so soll die Lösung, leicht geschüttelt, keine Kristalle von Phellandrennitrit zeigen.

England 1898, Frankreich 1908, Japan 1907 führen die Probe wie vor aus, nur unter Anwendung von 1 ccm des Öls, 2 ccm Eisessig und 2 ccm Natriumnitritlösung.

Löslichkeit beobachtet worden, die sich aber damit erklärt, daß diese Öle aus Blättern verschiedener Arten gewonnen waren oder aber vielleicht auf Grund ungünstiger klimatischer Verhältnisse einen zu geringen Cineolgehalt besaßen. Eine höhere Festsetzung des Mindestgehaltes an Cineol — die italienische Pharmakopöe 1909 fordert 70% — erscheint nicht gerechtfertigt, wenn auch ein Cineolgehalt bis über 80% im Öl von Eucalyptus globulus beobachtet ist.

Von Verfälschungen sind bisher Mischungen mit Kampferölanteilen, Terpentinöl sowie mit Ricinusöl beobachtet worden, die aber, wie schon oben erwähnt, durch geringere Alkohollöslichkeit sowie abweichende Dichte erkannt werden. Etwaige Zusätze von Alkohol lassen sich leicht durch die Fuchsinprobe erkennen, wenn auch manchmal reines Oel, besonders länger gelagertes, geringen positiven Ausschlag bei der Fuchsinreaktion gibt, was wohl auf geringe Mengen freier oder durch Zersetzung von Estern entstandener Alkohole zurückzuführen ist.

Oleum Foeniculi.

Durch die irreführende Angabe des DAB. 5, „aus Fenchelöl scheiden sich beim Abkühlen unter 0° Kristalle von Anethol aus, die erst beim Erwärmen auf + 5 bis 6° wieder geschmolzen sind", werden gerade besonders gute Handelsprodukte, die teilweise erst bei + 10° und darüber geschmolzen sind, ausgeschlossen. Es ist deshalb die untere Grenze für den Erstarrungspunkt (nicht unter + 5°) angegeben.

Den Tatsachen entsprechend wird außerdem jetzt verlangt, daß sich 1 ccm Fenchelöl in 0.5 ccm 90volumprozentigen Alkohols (DAB. 5 in 1 ccm) klar lösen muß. Die untere Grenze für α_D ist von + 12° auf + 11° herabgesetzt worden.

Als Verfälschungsmittel kommt besonders Alkohol in Betracht, welcher Zusatz sich durch die neu geforderte Alkoholprüfung mittels Fuchsin leicht nachweisen läßt. Als verfälscht sind außerdem auch solche Öle zu betrachten, denen durch Ausfrieren ein Teil des Anethols entzogen ist. Derartige minderwertige Produkte werden durch den zu niedrigen Erstarrungspunkt, an ihrer geringeren Alkohollöslichkeit und abweichendem, mehr bitterem Geschmack erkannt.

Oleum Juniperi.

Die im DAB. 5 angegebenen Löslichkeitsverhältnisse (Wacholderöl ist in 10 Teilen Weingeist klar oder mit schwacher Trübung löslich) treffen nur für ganz frisch destillierte Öle zu. Mit dem Alter nimmt die Alkohollöslichkeit ab. Sämtliche daraufhin untersuchten Öle waren auch in 20 Raumteilen 90volumprozentigen Alkohols nur bis auf Tröpfchen löslich. Zwei Öle gaben mit 3/4 Raumteilen 95volumprozentigen Alkohols eine schwach opalsierende Mischung, auf weiteren Zusatz von Alkohol gleicher Konzentration trübte sich die Mischung sehr stark. Da die Löslichkeit mit dem Alter ziemlich schnell abnimmt, werden, wie auch schon häufig anderweitig beobachtet worden ist, nie die vorgeschriebenen Löslichkeitsforderungen erfüllt. Damit nicht wirklich gute Öle von der Verwendung ausgeschlossen werden, empfahl es sich, die Bestimmung der Löslichkeit

fallen zu lassen, zumal auch Verfälschungen des Wacholderöls kaum durch abweichende Löslichkeit erkannt werden können, da die zur Verfälschung benutzten Stoffe meist leichter in 90volumprozentigem Alkohol löslich sind.

Die sehr häufigen Verfälschungen des Wacholderöls — verwendet werden besonders Latschenkiefernöl, Citronenölterpene und Terpentinöl — sind überhaupt auf einfach analytischem, für die Apothekenpraxis geeignetem Wege nicht nachzuweisen, was um so bedauerlicher ist, weil auch die Bestimmung der Dichte wenig zur Erkennung von Verfälschungen beiträgt. Von einigem Wert erschien es deshalb, die polarimetrische Drehung des Wacholderöls aufzunehmen, um wenigstens zu starke Zusätze von Terpentinöl zu erkennen. Die polarimetrische Drehung ist nach den Literaturangaben allerdings großen Schwankungen unterworfen, doch sind die deutschen und ungarischen Öle, die in erster Linie verwendet werden, im allgemeinen linksdrehend α_D meist — 3° bis — 12°, selten bis — 19°), während das englische Öl manchmal auch optisch inaktiv und schwach rechtsdrehend ist, was darauf zurückzuführen ist, daß das englische Öl das Gesamtdestillat darstellt, während das deutsche und ungarische Öl nur die höheren Fraktionen enthält. Um Härten zu vermeiden, wurden die Grenzen für α_D auf — 1° bis — 15° fixiert.

Wie schon anfangs erwähnt wurde, ist Wacholderöl beim Altern starken Veränderungen unterworfen. Es wird dickflüssig, riecht ranzig und nimmt saure Reaktion an. Um derartig in Zersetzung übergegangene Öle vom Verbrauch auszuschließen, sind die entsprechenden Forderungen („. . . leicht bewegliche . . . Flüssigkeit . . ., die mit Wasser angefeuchtetes Lackmuspapier nicht rötet. Wacholderöl darf nicht ranzig riechen“) neu aufgenommen worden.

Oleum Lavandulae.

Da sich ausser Linalylacetat im Lavendelöl noch geringe Mengen von Linalylbutyrat und Linalylvalerianat befinden, ist die Angabe „Gehalt mindestens . . . % Linalylacetat“ in „Gehalt an Estern mindestens . . . %, berechnet auf Linalylacetat“ umgeändert worden. Bei der Bestimmung der Esterzahl zur Ermittelung dieses Gehaltes soll nach verschiedenen Mitteilungen eine Verseifungsdauer von 15 Minuten, wie sie das DAB. 5 fordert, zur vollkommenen Verseifung nicht genügen. Dahin gehende vergleichende Untersuchungen bestätigten zwar diese Angaben nicht (die erhaltenen Esterzahlen bei 1/4- bis 1 1/2stündiger Verseifungsdauer stimmten überein); um etwaigen Bedenken aber aus dem Wege zu gehen, ist die Verseifungsdauer auf 30 Minuten erhöht worden.

Von Verfälschungen des Lavendelöls kommen besonders Triäthylcitrat, Phthalsäurediäthylester, Glycerinacetat, Laurinester, Terpentin- und Rosmarinöl in Betracht. Zusätze von Terpentinöl und Rosmarinöl werden an abweichenden physikalischen Konstanten sowie an geringerer Löslichkeit erkannt. Ebenso verursacht Spiköl Abweichungen in den physikalischen Konstanten. Verfälschungen mit Glycerinacetat, Phthalsäurediäthylester und anderen Estern fallen häufig durch zu hohe Esterzahl auf. (Grenzwerte für den

Gehalt an Estern im Lavendelöl: 30% = EZ. 85.6, bis 56% = EZ. 160, meist 30—40%.) Da diese Ester, besonders aber Phthalsäurediäthylester, schwerer verseifbar sind, ist es zweckmäßig, wie jetzt gefordert wird, die Bestimmung der Esterzahl bei einer Verseifungsdauer von 1½ Stunden zu wiederholen. Bei Untersuchungen von Lavendelölproben mit Zusätzen von bis 20% Phthalsäureester lag die Esterzahl bei 1½ stündigem Erhitzen um 4—5 Einheiten höher als bei ½ stündigem Verseifen.

Zusätze von Phthalsäureestern lassen sich außerdem durch die im allgemeinen Artikel Olea aetherea geforderte Methode mittels absolut-alkoholischen Kalis erkennen.

Wie schon gesagt, enthält Lavendelöl meist 30—40% Ester, für gute Öle wird ein Mindestgehalt von 33—36% gefordert. Die zu niedrige untere Grenze des DAB. 5 ist dementsprechend auf 33.4% heraufgesetzt worden. Um außerdem alte in Zersetzung übergegangene, dickflüssige Öle vom Gebrauch auszuschließen, wird gefordert, daß das Öl eine bewegliche, gegen angefeuchtetes Lackmuspapier nicht sauer reagierende Flüssigkeit darstelle.

Oleum Menthae piperitae.

Zur Begutachtung eines Pfefferminzöles und zur Ausschließung von Verfälschungen ist neben der Bestimmung der physikalischen Konstanten und der Löslichkeit die Feststellung des Mentholgehaltes sowie der Esterzahl von großer Bedeutung. Um aber die Praxis nicht zu sehr zu belasten — die Mentholbestimmung erfordert 5 g, die Bestimmung der Esterzahl 2—3 g Öl —, ist die Bestimmung der Esterzahl nicht gefordert. Neu aufgenommen ist dagegen die Bestimmung des Gehaltes an Menthol und Mentholestern nach der von Heikel[7]) angegebenen Methode durch Bestimmung der EZ. nach Acetylierung, die in den Laboratorien von Schimmel & Co. sowie auch seit längerer Zeit bei eigenen Untersuchungen mit Erfolg benutzt wird. Die Methode der amerikanischen Pharmakopöe, Ausgabe VIII, bei der an derselben Ölmenge Esterzahl und Gesamtmentholgehalt bestimmt werden, gibt unzutreffende Werte.

Die Grenzen für die polarimetrische Drehung sind den Prüfungsergebnissen an Ölen verschiedener Provenienz entsprechend auf — 20° bis — 34° (DAB. 5 — 25° bis — 30°) ebenso wie auch die Werte für *d* erweitert worden.

Von einer Neuaufnahme der Farbreaktionen mit Essigsäure, mit oder ohne Zusatz von Salpetersäure[8]), die auf der Oxydation eines im Öl enthaltenen flüchtigen Körpers beruht, ist Abstand genommen worden, weil diese Reaktion von älteren Ölen nicht mehr gehalten

---

[7]) Heikel, Am. Journ. Pharm. 80, 373 (1908); Schimmels Berichte 1908, II, 104.

[8]) Beim Mischen von Pfefferminzöl mit Eisessig tritt nach einigen Stunden eine Blaufärbung mit kupferfarbiger Fluoreszenz auf, die nach 24 Stunden ihr Maximum erreicht. Bei englischem Öl ist die Färbung weniger intensiv (hellblau mit rötlicher Fluoreszenz). Bei japanischem Öl bleibt die Färbung aus. Die Reaktion wird durch Erwärmen beschleunigt, ebenso auch durch Salpetersäure sehr schnell eingeleitet. Im letzteren Falle nimmt aber auch japanisches Öl eine leichte Violettfärbung an.

wird, da der betreffende Körper leicht durch das Licht zersetzt wird. Ebenso wenig eindeutig ist die von Umney[9]) vorgeschlagene Probe auf japanisches Pfefferminzöl mittels Paraformaldehyd und Citronensäure (alle Pfefferminzöle, mit Ausnahme des japanischen, sollen, mit dieser Mischung erhitzt, eine blaßrote, in Rötlichbraun übergehende Färbung ergeben).

Von Verfälschungen sind bisher hauptsächlich Zusätze von Phthalsäurediäthylester (bis 65 %), Glycerinacetat, Terpentinöl, Petroleum (bis 50%), Copaivabalsamöl, Cedernholzöl, Mineralöl und Campheröl beobachtet. Diese Verfälschungen lassen sich meist an abweichenden physikalischen Konstanten, an zu geringem Mentholgehalt und an der Nichteinhaltung der Löslichkeitsforderung erkennen; die von verschiedenen auswärtigen Pharmakopöen (Italien III. Schweden IX, Schweiz IV, Spanien VII) geforderte Prüfung auf Terpentinölzusätze mittels Jod läßt nur größere Zusätze (50%) dieses Verfälschungsmittels mit Deutlichkeit erkennen.

Oleum Myristicae aethereum (Oleum Macidis).

Der Name Oleum Macidis für ätherisches Muskatöl ist nicht ganz zutreffend, da er lediglich das Öl des Samenmantels bezeichnet, während das DAB. 5 darunter sowohl das Öl des Samens wie des Samenmantels versteht. Es ist dementsprechend an Stelle des alten Namens die Bezeichnung Oleum Myristicae aethereum gewählt worden. Neben geringfügigen redaktionellen Änderungen ist außerdem die untere Grenze für *d* herabgesetzt worden. Um altes, teilweise durch den Einfluß des Luftsauerstoffs in Zersetzung übergegangenes Öl vom Gebrauch auszuschließen, wird jetzt gefordert, daß das Öl eine bewegliche Flüssigkeit darstelle.

Verschiedene Pharmakopöen fordern, daß der beim Abdampfen von ätherischem Muskatöl zurückbleibende Rückstand beim Erkalten nicht kristallinisch erstarren soll, ohne jedoch die Art und die Dauer dieses Abdampfens näher anzugeben. Die Prüfung auf das Aussehen und die Menge des Abdampfrückstandes (nach Gildemeister und Hoffmann: II. Auflage, 2. Band, Seite 425 u. ff.: beim Muskatnußöl 1—1.5%) ist zwar für die Beurteilung des Öles, besonders zur Erkennung von Beimengungen von Oleum Nucistae, von einem gewissen Wert, doch erfordert, wie die Versuche ergaben und auch Gildemeister und Hoffmann angeben, das Abdampfen von 2 g Öl bis zur Gewichtskonstanz ca. 15 Stunden, so daß von einer Aufnahme der Prüfung Abstand genommen werden mußte.

Oleum Rosae.

Die Grenzwerte für α_D sind neueren Beobachtungen entsprechend geringfügig erweitert und außerdem die Angabe, daß sich bei 18—20° Kriställchen aus dem Rosenöl abscheiden, geändert worden, weil bei manchen stearoptenreichen Ölen die Kristallabscheidung oft oberhalb 20°, sogar manchmal schon bei ca. 24° beginnt, worauf auch in den Vorschlägen der Arzneibuchkommission (siehe Berichte der Deutsch. Pharm. Ges. 28, Seite 338—384) hingewiesen ist.

---

[9]) Siehe Apothek.-Ztg. 62 (1912).

Trotzdem das stärkere Auftauchen von Verfälschungen — Zusätze von Alkohol + Nonylaldehyd, Walrat, Geraniol, Gurjunbalsamöl, Phenyläthylalkohol + Vanillin, Geranium- und Palmarosaöl — eine eingehendere Prüfung fordert, so mußte doch von der Einführung weiterer Reinheitsprüfungen, besonders von der Bestimmung der Säurezahl und Verseifungszahl, Abstand genommen werden, wenn auch gerade diese beiden Daten wichtige Anhaltspunkte zur Beurteilung einer eventuellen Verfälschung mit Palmarosa- und Geraniumölen liefern. Zu der Bestimmung dieser Konstanten wäre wenigstens 1 g Rosenöl erforderlich, eine dahin gehende Forderung würde bei der geringen Anwendung des Rosenöls und wegen des hohen Preises eine zu große Belastung der Praxis darstellen.

Oleum Rosmarini.

Neu aufgenommen ist die polarimetrische Drehung des Rosmarinöls. Das Öl ist meist rechtsdrehend; eine Linksdrehung ist fast immer Zeichen einer Verfälschung mit Terpentinöl. Da andererseits aber Öle mit geringer Linksdrehung vorkommen, so ist auch diese berücksichtigt, in Anbetracht, daß eine Verfälschung mit Terpentinöl meist schon an niedrigem spezifischen Gewicht und an geringerer Alkohollöslichkeit erkannt wird. Von Verfälschungen sind außer Terpentinölzusätzen auch Mischungen mit Campherölfraktionen beobachtet. Dadurch wird das Drehungsvermögen erhöht, ebenso auch die Dichte verändert, so daß sich eine besondere Prüfung auf Safrolgehalt mittels konzentrierter Schwefelsäure oder rauchender Salpetersäure erübrigt.

Oleum Santali.

Das Santalol ist kein einheitlicher Körper, sondern ein Gemisch von trizyklischem α-Santalol und bizyklischem β-Santalol. Außerdem sind im Sandelöl ca. 1.5—3.5% Ester dieser Alkohole enthalten, die bei der Gehaltsbestimmung mit erfaßt werden. Es wurde deshalb die Bezeichnung „Santalol" durch „Gesamt-Santalol (α- und β-Santalol)" ersetzt. Die obere Grenze für α_D ist auf Grund neuerer Untersuchungsergebnisse von —20° auf —21° erhöht, außerdem sind die Angaben über den Geruch und den Geschmack geändert worden.

Bei der Acetylierung des Öles genügt ein Zusatz von 1 g entwässertem Natriumacetat (DAB. 5: 2 g); zuviel kann nach Literaturangaben sogar schädlich wirken. In der Fassung des DAB. 5 fehlt außerdem eine genaue Angabe der Menge des zum Trocknen benötigten Natriumsulfats sowie der Verseifungsdauer. Nach den allgemeinen Bestimmungen des DAB. 5 reichen zur Verseifung 15 Minuten aus. Da manchmal aber bei 1/4stündigem Kochen nur unvollkommene Verseifung beobachtet wurde, ist die Verseifungsdauer auf eine Stunde festgesetzt worden.

Zum schnelleren Nachweis von Verfälschungen, die teilweise niedriger siedende Bestandteile enthalten, ist außerdem eine untere Grenze für den Siedebeginn (275°; DAB. 4 verlangt, daß das Öl erst bei 300° ins volle Sieden gelangt) aufgenommen.

Durch Einhalten der Grenzen für die Dichte, den Siedepunkt, die polarimetrische Drehung und die Löslichkeit ist eine ziemliche Gewähr für den Ausschluß von Verfälschungen gegeben (siehe Tabelle).

	Dichte (d_{15^0})	$\alpha_D 20^0$	Löslichkeit	Bemerkungen
Benzylalkohol	erhöht (1.05)	erniedrigt	erhöht	Siedepunkt erniedrigt (204,7°)
Terpineol	erniedrigt			Siedepunkt erniedrigt
Benzylbenzoat	erhöht (1.114)	erniedrigt	erhöht	Siedepunkt erhöht (323°—324°)
Glycerinacetat (Acetine)	erhöht	erniedrigt	erhöht	Hohe E.Z.
Paraffin	erniedrigt	erniedrigt	vermindert	
Fette Öle (Leinöl, Ricinusöl, Sesamöl, fettes Öl d. Samen d. Sandelholzbaumes)	erniedrigt	erniedrigt	vermindert	
Cedernholzöl	erniedrigt	erhöht	vermindert	
Terpentinöl	erniedrigt	—	vermindert	
Gurjunbalsamöl	erniedrigt	erhöht	vermindert	Mit Farbreaktionen zu erkennen
Copaivabalsamöl	erniedrigt	etwas erniedrigt	vermindert	
Guajakholzöl	d_{30^0} 0.965 bis 0.975	erniedrigt (α_D – 3° bis – 8°)	kann erhöht werden	Riecht angenehm veilchen- und t eartig. Erstarrt bei gewöhnl. Temperatur langsam zu Kristallmasse von Guajol. F. 91° Kp. 288°
Campheröl	meist erniedrigt	rechtsdrehend		
Westaustralisches Sandelholzöl	erniedrigt (0.953 bis 0.965)	beobachtet + 5° 20′	?	
Südaustralisches Sandelholzöl	erhöht (1.022)	?	?	Geruch angenehm, balsamisch, mit rosenähnlichem Beigeruch. Scheidet beim Stehen Kristalle, F. 104—105°, ab.
Ostafrikanisches Sandelholzöl	erniedrigt (0.947; 0.969)	erhöht (— 42° 50′)		Stammt v. Osyris tenuifolia Engl. Geruch erinnert an Vetiveröl und Gurjunbalsam.
Westindisches Sandelholzöl	erniedrigt (0.950 bis 0.970)	rechtsdrehend + 19° bis + 29°	vermindert	Stammt von Amyris balsamifera L. (Rutaceae).
Rückstände der Santalolherstellung	beobachtet (0.962 bis 0.966)	beobachtet + 8° bis — 4°	vermindert	

Die Aufnahme von Farbreaktionen auf einzelne Verfälschungsmittel, besonders Gurjunbalsamöl, erübrigt sich dementsprechend. Ebenso ist auch die Bestimmung der Verseifungszahl nicht nötig, da Zusätze von den bisher zur Verfälschung benutzten Estern (Glycerinacetat, Benzylbenzoat) schon durch höhere Dichte auffallen würden. Alte in Zersetzung übergegangene sowie unzweckmäßig destillierte Öle fallen meist durch höhere Dichte und geringere Löslichkeit auf.

Oleum Sinapis.

Bei der Gehaltsbestimmung erwies es sich als zweckmäßig, 5 ccm einer alkoholischen Senföllösung zu verwenden, die in 50 ccm 1 g Senföl enthält. Nach Abcheidung des Schwefelsilbers gelangen dann die auf 0.05 g Senföl sich beziehenden Mengen zur Berechnung. Würde man, wie im DAB. 5, 1 g Senföl in 49 g Weingeist lösen und von dieser Lösung 5 ccm verwenden, so müßte bei der späteren Berechnung die Dichte dieser alkoholischen Lösung berücksichtigt und daher besonders bestimmt werden, was eine unnötige Erschwerung der Analyse und der Analysenberechnung bedeutet, während nach der neuen Fassung die in 0.05 g Senföl enthaltene Menge Allylisothiocyanat sich durch Multiplikation der verbrauchten Kubikzentimeter $n/_{10}$ Silbernitratlösung mit dem Faktor 0.004956 ermitteln läßt.

Gegenüber der Fassung des DAB. 5 sind außerdem die untere Grenze für die Dichte sowie die Angaben über die Alkohollöslichkeit geändert worden. DAB. 5 fordert, daß sich Senföl in jedem Verhältnis in Weingeist löse. Dazu ist zu bemerken, daß beim Vermischen von Senföl mit 90volumprozentigem Alkohol zunächst eine Trübung entsteht, die erst zu klarer Lösung führt, wenn die Weingeistmenge etwa ein Drittel der angewendeten Senfölmenge beträgt. Es wird deshalb jetzt verlangt, daß Senföl bereits mit dem halben Raumteil 90volumprozentigen Alkohols eine klare Lösung ergeben soll.

Da sich das Senföl beim Stehenlassen durch den Einfluß von Licht, Luft und Feuchtigkeit unter Ausscheidung gelber kristallinischer Beschläge zersetzt, ist hier besonders darauf zu achten, daß das Öl nur in gut gereinigten, licht- und luftdicht verschlossenen, möglichst kleinen Flaschen aufbewahrt wird.

Oleum Terebinthinae.

Die im DAB. 5 geforderte Löslichkeit (1 ccm Terpentinöl in 7 ccm Weingeist) wird besonders von frisch destillierten Ölen nicht immer eingehalten, welcher Tatsache schon von verschiedenen ausländischen Pharmakopöen Rechnung getragen wurde. Um wirklich gute Terpentinöle nicht vom Gebrauch auszuschließen, wird dementsprechend jetzt verlangt, daß sich 1 ccm Terpentinöl in 12 ccm 90volumprozentigem Alkohol lösen muß.

Da die im DAB. 5 geforderten Reinheitsprüfungen nicht ausreichen, um die zahlreichen Verfälschungen auszuschließen, wurden die bisher vorliegenden Prüfungsmethoden einer kritischen Untersuchung unterzogen. Von Verfälschungen kommen in erster Linie Benzin und Petroleum, Benzol, Solventnaphtha, Kopalöle, Harz- und Kienöle in Betracht. Außerdem wird auch mit Benzin verfälschten

Ölen Tetrachlorkohlenstoff zur Ausgleichung des spezifischen Gewichtes sowie zur Erhöhung des Flammpunktes zugesetzt. Letzterer Zusatz ist durch die im Artikel Olea aetherea geforderte Prüfung auf Halogenzusätze leicht zu erkennen. Beimengungen von Terpentin, höher siedenden Mineralölen sowie von den gesundheitlich schädlichen Kopalölen würden durch höheren Abdampfrückstand, dessen Bestimmung jetzt deshalb gefordert wird, auffallen. Eine besondere Prüfung auf Benzin, Benzol und Petroleum neu einzuführen empfahl sich nicht, da die dementsprechenden Verfahren entweder, wie die Anilinausschüttelungsmethode (siehe Pharm. Zentralhalle 1915, S. 69) unbrauchbar, oder, wie die Nitrierungs- und Sulfurierungsmethode und das Mercuroacetatverfahren, für die Apothekenpraxis ungeeignet sind. Außerdem lassen sich derartige Zusätze durch veränderte physikalische Konstanten sowie durch geringere Löslichkeit meist erkennen, besonders aber durch zu niedrigen Siedepunkt, weswegen jetzt vorgeschrieben wird, daß unter 150° bei der Destillation keine Anteile übergehen dürfen. Wichtig war dagegen die Prüfung auf Zusätze von Harz- und Kienölen.

Die in der Literatur beschriebenen Methoden zur Prüfung des Terpentinöls auf Harzölzusätze (siehe weiter unten) sind den Untersuchungsergebnissen zufolge als zweifelhaft zu bezeichnen. Bei der Prüfung auf Harzöle nach Storch-Morawski mittels Essigsäureanhydrid + Schwefelsäure traten bei fast allen untersuchten Handelsprodukten, die als einwandfrei zu bezeichnen waren, Rosa- bis Rosaviolettfärbungen auf, etwas stärker besonders bei einer Probe Kiefernbalsamöl (Nr. 5 siehe Tabelle), die scheinbar geringe Mengen Harzöle enthielt. Mit Unverseifbarem aus Terpentin wie auch damit versetztem Terpentinöl wurden rosaviolette, rotviolette, blauviolette oder violettbraune Färbungen erzielt, je nach Ausführung dieser Probe und der Menge Harzöl (Blauviolettfärbung von ca. 10% Harzölzusatz an). Da es nicht möglich ist, eine bestimmte Farbintensität in dieser Reihe von Rosa, Rosaviolett über Rotviolett zu Blauviolett zu normieren, auf Grund deren die Ablehnung der Probe wegen zu hohen Harzölgehaltes zu erfolgen hat, erschien es nicht unbedenklich bei der individuell verschiedenen Einstellung des Prüfenden, dem Apotheker, der nicht aus langer Praxis über eine gewisse Anschauung verfügt, auf Grund einer derartigen Prüfung ein Urteil über die Ablehnung oder Zulassung einer Probe zuzugestehen. Außerdem verschwindet bei der Storch-Morawskischen Reaktion die entstandene Färbung sehr schnell beim Erwärmen, und beim Zusammengeben von Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure tritt immer Erwärmung ein. Auch ist zu bemerken, daß, wie schon gesagt, Blauviolettfärbung erst ab 10% Harzölzusatz auftritt, also bei geringerem Gehalt eine Anreicherung erfolgen müßte, was in dem vorliegenden Rahmen schlecht durchführbar ist.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Halphenschen Reaktion, wenn auch dort die erzielten Färbungen eindeutiger ausfallen (siehe Tabelle). So gab die erwähnte Probe Nr. 5 violettrosa bis violettrote, mit Unverseifbarem aus Terpentin versetztes Terpentinöl eindeutige blaue bis blauviolette, die anderen, scheinbar harzölfreien Proben bräunlichrosa bis violettrosa Färbungen, also könnten auch

hier dem ungeschulten Auge wegen der Übergänge Mißdeutungen unterlaufen, weswegen von der Einführung derartiger Farbreaktionen Abstand genommen wurde. Ebenso wenig eindeutig waren auch die Farbreaktionen auf Kienölzusätze (siehe weiter unten). Die Prüfung mit Eisenchloridlösung + Kaliumferricyanidlösung ergab bei sämtlichen vorliegenden Proben, auch bei frisch rektifizierten, immer einen positiven Ausschlag, was wohl hier mit auf die Reinheit der Reagenzien, besonders der verwendeten Kaliumferricyanidlösung zurückzuführen ist, da bei Verwendung frisch bereiteter Lösungen die Ergebnisse etwas günstiger ausfielen. Ebenso wenig eindeutigen Ausfall zeigte die Nitrobenzolreaktion. Schwer deutbaren Ausfall zeigten die Reaktionen mit o-Nitrobenzaldehyd- und Phloroglucinreagens einerseits und die Prüfungen mit Essigsäureanhydrid + Salzsäure sowie mit Schwefeldioxyd andererseits. Während mit den beiden ersten Reagenzien, geprüft bei den Proben 2, 5, 6, auf Vorhandensein von Kienöl geschlossen werden mußte, ließ der Ausfall der Prüfungen mit den beiden anderen Reagenzien nur bei den Proben 5 und 6 auf Kienölgehalt schließen. Auf Grund der Bezugsquelle erscheint es aber ausgeschlossen, daß Probe 2 kienölhaltig ist, man muß vielmehr aus dem Ausfall der Reaktionen schließen, daß das o-Nitrobenzaldehyd- wie das Phloroglucinreagens nicht nur auf Kienöle, sondern auch auf teilweise verharzte Öle anspricht, was vielleicht noch darin seine Bestätigung findet, daß Probe 2 einen erheblich höheren Abdampfrückstand besitzt als die sonst untersuchten Terpentinölproben, und zwar einen ebenso hohen Abdampfrückstand wie die Kienöl und vermutlich auch Spuren von Harzölen enthaltende Probe 5. Da aber diese Frage an dem vorliegenden Material nicht geklärt werden konnte, ist auch zur Prüfung auf Kienölzusätze von der Aufnahme von Farbreaktionen Abstand genommen worden.

In der Literatur wird übrigens auch darauf hingewiesen, daß bei nach dem H a a s schen Verfahren gereinigten Terpentinöl die Prüfung mit Schwefeldioxyd vollkommen versagt, und daß mit dieser Methode nur hochprozentige Kienölzusätze deutlich erkannt werden können, was übrigens durch eigene Versuche bestätigt werden konnte. Einigermaßen eindeutige Ergebnisse ergab die von verschiedenen Seiten warm empfohlene Prüfung mit festem Kaliumhydroxyd. Da diese Probe aber auch auf verharzte Öle anspricht, ist es nötig, das Terpentinöl vorher frisch zu destillieren.

Oleum Terebinthinae rectificatum.

Die im DAB. 5 angegebene Rektifiziervorschrift des Terpentinöls hat beim Rektifizieren von kleineren Mengen in Glasapparaturen den Nachteil, daß sich infolge der Überschichtung der beiden Flüssigkeiten von verschiedenen Dichten und Siedepunkten selten ein ruhiges Sieden ermöglichen läßt. Oft siedet die wässerige Flüssigkeit infolge Siedeverzuges plötzlich auf und wirft den Kolbeninhalt in den Kühler. Auf Grund vergleichender Untersuchungen genügt es zum Rektifizieren vollständig, wenn man das Terpentinöl 10 Minuten lang kräftig mit 3 Teilen auf ca. 50° erwärmten Kalkwassers durchschüttelt und das von der wässerigen Schicht getrennte Öl fraktioniert destilliert.

Nr.		Löslichkeit in Petroleumbenzin	Rückstand beim Verdampfen von 1 g	2.5 g Öl verbrauchten ccm n/10 KOH zur Neutralisation	1 Stückchen festes KOH in 3 ccm der Probe gebracht. Beobachtet nach 15 Minuten	2 Stunden
1	Oleum Terebinthinae DAB. 5	klar	1 Std. 0.014 g 2 Std. 0.010 g	0.3	geringe Gelbbraunfärbung	Gelbbraunfärbung
2	Oleum Terebinthinae rectif. DAB. 5	geringe Opaleszenz	1 Std. 0.06 g 2 Std. 0.047 g	0.38	starke Gelbbraunfärbung	sehr starke Gelbbraunfärbung
3	Oleum Terebinthinae rectif. DAB. 5	geringe Opaleszenz	1 Std. 0.027 g 2 Std. 0.023 g	0.4	geringe Gelbbraunfärbung	Gelbbraunfärbung
4	Oleum Terebinthinae rectif. DAB. 5	Opaleszenz	1 Std. 0 038 g 2 Std. 0.028 g	0.36	wie vor	wie vor
5	Deutsches Kiefern-Balsamöl	milchige Trübung	1 Std. 0.064 g 2 Std. 0.053 g	0.26	sehr starke Gelbbraunfärbung	sehr starke Gelbbraunfärbung
6	Terpentinöl von der Ausgabe des Instituts	milchige Trübung			starke Gelbbraunfärbung	wie vor
7	wie vor aber mit Kalkwasser rektifiziert	klar	1 Std. 0.0011 g 2 Std. 0.001 g		farblos	sehr geringe Gelbbraunfärbung
8	wie 6 aber nur destilliert	klar	1 Std. 0 001 g 2 Std. 0.001 g		farblos	wie vor
9	Terpentinöl altes Sammlungsexemplar dickflüssig				Gelbbraunfärbung	sehr starke Gelbbraunfärbung
10	Terpentinöl aus Terpentin selbst gewonnen und rektifiziert	klar			farblos	sehr geringe Gelbbraunfärbung
11	wie vor + Unverseifbares aus Terpentin					
12	Unverseifbares aus Terpentin					
13	wie Nr. 7 + 5% Terpentin				fast farblos	

Acetanhydrid + rauch. HCl	Prüfung mit $FeCl_3$ + $K_3Fe(CN)_6$	Prüfung mit SO_2-Lösung	Halphensche Reaktion	Reaktionen nach Storch-Morawski A	B	C	D
3	4	5	6	7	8	9	10
egativ	positiv	negativ	schwach bräunlich-rosa bis violettrosa	rosa, wird braunrosa	rosa bis violettrosa, wird gelbbraun	grünge b, wird gelb, goldgelb, braungelb	goldgelb, violettrosa, schwarzbraun
egativ	positiv	negativ	wie vor	violettrosa, wird braun	wie vor	grüngelb, teilweise violettrosa, tiefbraunrot	goldgelb, braunviolett, schwarzbraun
egativ	positiv	negativ	wie vor	rosa, wird rosabraun	leicht rosa, fast farblos	grünlichgelb, wird strohgelb	grünlichgelb, violettrosa, violettbraun, schwarzbraun
egativ	positiv	negativ	schwach rosa	wie vor	wie vor	grünlichgelb, teilweise violettrosa, bräunlichgelb	gelb, violettrosa, braunviolett, schwarzbraun
sehr chwach ositiv	positiv	schwach positiv	violettrosa bis violettrot	rosa, wird braun	rosa bis violettrosa, hellrotbraun	grüngelb, teilweise rötlich, bräunlichgelb	goldgelb, violettbraun, schwarzbraun
sehr chwach ositiv	positiv	schwach positiv					
egativ	positiv	negativ	sehr schwach rosa	rosa, wird rosabraun		grüngelb wird strohgelb	goldgelb, violettbraun, schwarzbraun
egativ	positiv	negativ	wie vor	wie vor		wie vor	wie vor
egativ	positiv	negativ	sehr schwach rosa	rosa, wird rosabraun	leicht rosa, wird fast farblos	grüngelb wird strohgelb	goldgelb, violettbraun, schwarzbraun
			blau bis blauviolett	violettbraun, wird braun	rosaviolett, blauviolett, rötlichbraun	grünlichgelb, violettrot, braunrot	goldgelb, blauviolett, violettbraun, schwarzbraun
			blau bis blauviolett	violett, wird braun		tiefblauviolett braunschwarz	tiefblauviolett, violettbraun, schwarzbraun

Wie in den Bemerkungen zum Artikel Oleum Terebinthinae ausgeführt wurde, lassen sich mit Kaliumhydroxyd außer Zusätzen von Kienöl auch verharzte Öle erkennen, weswegen diese Methode auch hier gefordert wird. Als bestes Kriterium, ob gutes unzersetztes Öl vorliegt, erwies sich außerdem das Verhalten gegen Petroläther. Während rektifizierte wie einfach destillierte Terpentinöle sich darin klar lösten, zeigte die Petrolätherlösung fast sämtlicher länger aufbewahrten Öle Opaleszenz, bei den Proben 5 und 6 sogar eine milchige Trübung. Wenn auch der Ausfall dieser Reaktion nicht vollkommen parallel geht mit den Ergebnissen der Prüfung mittels Kaliumhydroxyd (siehe Tabelle), so wurde sie doch als schnell ausführbare Probe aufgenommen. Neu gefordert ist auch hier die Bestimmung des Abdampfrückstandes, und zwar soll dieser Rückstand nicht mehr als 0.5% (Oleum Terebinthinae 3%) betragen. Bei den untersuchten Proben von selbst rektifizierten Terpentinölen betrug der Abdampfrückstand durchschnittlich 0.1 bis 0.12%. Außerdem empfahl sich, an Stelle der Forderung, daß eine weingeistige Lösung von Terpentinölen Lackmuspapier nicht röten soll, eine genauere Fixierung des zulässigen Säuregehaltes. Die angegebene obere Grenze wurde von den untersuchten Proben niemals erreicht.

Reaktionen auf Kienöle.

1. o-Nitrobenzaldehydreaktion (siehe Apoth.-Ztg. 1911, S. 47).

Reagens: 0.1 g o-Nitrobenzaldehyd, 3.0 Spiritus, 2.0 Wasser, 1.0 15%ige Natronlauge.

Terpentinöl: hellgelb.
Kienöl: gelbbraun bis schwarz.

2. Phloroglucinreaktion (siehe Apoth.-Ztg. 1911, S. 47).

Reagens: 0.3 g Phloroglucin, 3.0 Weingeist (96%), 7.5 Glycerin (28° Bé), 3.75 Wasser, 15.0 Salzsäure (25%).

Terpentinöl: hellgelblich, verschwindet bald oder wird bräunlich.
Kienöl: rosa bis rubinrot, Färbung dunkelt nach.

3 Prüfung mit Acetanhydrid und Salzsäure (siehe Chem. Ztg. 1912, S. 198).

5ccm Acetanhydrid werden mit 5ccm Terpentinöl geschüttelt, dann unter Kühlung und Schütteln 10 Tropfen konzentrierter Salzsäure zugesetzt. Dabei Erwärmung. Nach dem Abkühlen nochmals 5 Tropfen konzentrierter Salzsäure zugesetzt. Die Mischung wird heiß und es entsteht eine klare Lösung.

Terpentinöl: bleibt wasserhell.
Kienöl: schwarz.

Noch 10% Kienölzusatz ist deutlich erkennbar, bei 5% Kienölzusatz schwach dunklere Färbung.

4. Prüfung mit Ferrichlorid- und Kaliumferricyanidlösung (siehe Chem. Ztg. 1912, S. 198).

2 bis 10 Tropfen Terpentinöl werden zu einer Mischung von 4 ccm Eisenchloridlösung (1 : 2500) und 4 ccm Kaliumferricyanidlösung (1 : 500) gegeben. Bei Gegenwart von Kienöl Blaufärbung.

5. Prüfung mit Schwefeldioxyd.

Untersucht wurden folgende drei Methoden, die bei Prüfung der vorliegenden Proben den gleichen Ausfall zeigten.

a) 5 ccm der Probe werden mit 5 ccm Natriumsulfitlösung und 20 Tropfen verdünnter Schwefelsäure geschüttelt (siehe Pharm. Ztg. 1913, S. 288).

b) Herzfeldsche Methode (siehe Pharm. Ztg. 1917, S. 281). Gleiche Raumteile Terpentinöl und schweflige Säure werden zusammengeschüttelt. Verwendet wurde als schweflige Säure gesättigtes Schwefeldioxydwasser.

c) 2 ccm der Probe mit 3 ccm Natriumbisulfitlösung und 10 Tropfen verdünnter Schwefelsäure (langsam zugesetzt) geschüttelt.

Bei Anwesenheit von Kienöl Gelb- bis Grüngelbfärbung der Ölschicht.

Nitrobenzolreaktion (siehe Chem. Ztg. 1912, S. 198).

5 ccm Terpentinöl werden mit 5 ccm Nitrobenzol aufgekocht, dann die Mischung mit 2 ccm Salzsäure versetzt und 10 Sekunden gekocht.

Bei Anwesenheit von Kienöl ist das Öl braun, die Salzsäure schwarz bis braun gefärbt.

Reaktionen auf Harzöle und Harzsäuren.

6. Reaktion nach Foerster (Halphen'sche Reaktion) (siehe Pharm. Zentralhalle 50, S. 346).

Man löst ein wenig der Probe in einer Phenollösung (1 Phenol + 2 Tetrachlorkohlenstoff), bringt die Lösung in ein großes Uhrglas. In dieses stellt man ein kleines Uhrglas mit einer Bromlösung (1 Vol. Brom + 1 Vol. Tetrachlorkohlenstoff).

Die Phenollösung wird bei Anwesenheit von Harz durch die Bromdämpfe blau bis blauviolett gefärbt.

Diese Reaktion wurde auch so ausgeführt, daß einige Tropfen der Bromlösung direkt an den Rand der Phenollösung gebracht wurden.

Reaktionen nach Storch-Morawski.

7. 1 Tropfen der Probe wird in 1 ccm einer Mischung von 1 Teil Essigsäureanhydrid und 2 Teilen Chloroform gelöst, mit 5 Tropfen Schwefelsäure (d 1.53) versetzt.

8. 1 Tropfen der Probe in 20 Tropfen Chloroform gelöst, 3 Tropfen Wasser und 7 Tropfen Schwefelsäure hinzu, dann mit 10 Tropfen Essigsäureanhydrid resp. 20 Tropfen versetzt.

9. 1 Tropfen der Probe in 1 ccm Essigsäureanhydrid gelöst. Man läßt dann 1 Tropfen resp. nochmals 1 Tropfen Schwefelsäure an

der Wandung des Glases herablaufen (siehe Ztschr. f. analyt. Chemie 28, S. 123).

10. 0.5 ccm der Probe in 2 ccm Essigsäureanhydrid gelöst. Läßt wie bei 9 1 resp. 2 Tropfen Schwefelsäure zutreten.
Bei Gegenwart von Harz oder Harzölen treten intensive rot- bis blauviolette Färbungen auf, welche bald verschwinden, wobei die Flüssigkeit meist braungelbe Farbe annimmt.

Oleum Thymi.

Bei der Gehaltsbestimmung gibt das DAB. 5 an, daß man mit dem Ablesen solange warten soll, bis die Laugenschicht klar geworden ist, was aber sehr lange dauert. Es genügt vollkommen, solange zu warten, bis sich das Öl von der Laugenschicht vollkommen getrennt hat. Dieselbe Beobachtung führt auch Frerichs (Apoth.-Ztg. 1917, S. 347) an.

Eine der untersuchten Proben, die aus dem Großhandel bezogen wurde, enthielt 12% Phthalsäurediäthylester, welcher Zusatz leicht durch die im Artikel Olea aetherea geforderte Probe mittels absolut-alkoholischen Kalis erkannt werden konnte. Durch Beimengung von Terpentinöl, das bisher wohl das hauptsächlichste Verfälschungsmittel darstellte, werden die Dichte, die Alkohollöslichkeit wie auch der Phenolgehalt erniedrigt.

Oleum Valerianae.

Das z. Zt. im Handel befindliche Baldrianöl ist immer japanischer Herkunft, sei es nun, daß das fertige Oel aus Japan bezogen wird oder in Europa aus der japanischen Wurzel (von Valeriana officinalis L. var. angustifolia Miquel) destilliert wird. Bei dem hohen Einstandspreis der europäischen Wurzel und der verhältnismäßig geringen Ölausbeute (bis ca. 1% aus Valeriana officinalis L., dagegen bis 8% aus V. officinalis L. var. angustifolia Miqu.) ist es auch nicht möglich, ein dem japanischen Öl konkurrenzfähiges Produkt herzustellen. Außerdem stützen sich die über das Öl von Valeriana officinalis veröffentlichten Angaben auf sehr spärliche und weit zurückliegende Beobachtungen, so daß es sehr schwierig sein würde, eindeutige Grenzwerte aufzustellen.

Als Reinheitskriterium des aus obigen Gründen zur Aufnahme gelangten japanischen Öles sind die Bestimmungen der polarimetrischen Drehung, der Dichte, der Säurezahl und Esterzahl sowie der Alkohollöslichkeit aufgenommen, wobei aber zu bemerken ist, daß bei vielen Ölen wegen der ziemlich starken Eigenfärbung die polarimetrische Drehung kaum und nur ungenau zu bestimmen ist.

Bei der Bestimmung der Esterzahl fand sich, daß bei Anwendung eines nur geringen Überschusses an Kalilauge die Verseifung der Ester nur unvollständig erfolgt. Erst bei Anwendung eines größeren Überschusses wurden, wie in beifolgender Tabelle zu ersehen ist, eindeutige Werte für die Esterzahl erhalten.

	mit 10 ccm $n/_2$ KOH		mit 20 ccm $n/_2$ KOH	
	$^1/_4$ Std.	$^1/_2$ Std.	$^1/_2$ Std.	1 Std.
1 g Öl Nr. 1 . . .	112.0	119.1	131.85	131.4
	114.3	125.1	130.5	131.7
1 g Öl Nr. 2 . . .	126.96	131.3	136.3	137.1
	123.4	131.86		136.8

Von Verfälschungen ist in der Literatur wenig bekannt. Schimmel (Berichte 1924, S. 5) führt ein Öl mit zu geringer Dichte wie polarimetrischer Drehung an, das vermutlich mit Terpinylacetat sowie Campherölanteilen verfälscht war. Ältere Öle sind meist dunkelbraun, dickflüssig, riechen unangenehm und fallen durch zu hohe Säurezahl auf. Das sich aus alten Ölen abscheidende Stearopten besteht aus Borneol, das im frischen Öl als Ester besonders der Valeriansäure enthalten ist.

Camphora.

Außer genauerer Angabe der Herstellungsart und gerinfügigen redaktionellen Änderungen ist eine Prüfung auf etwaigen Chlorgehalt neu aufgenommen worden, um Zusätze von synthetischen Produkten, die allerdings auch schon durch Abweichungen in den physikalischen Konstanten auffallen würden, auszuschließen.

Camphora synthetica.

Synthetischer Campher kommt meist in racemischer Form in den Verkehr. Es ist daher diese Form, da auch mit ihr wohl die pharmakologischen Versuche ausgeführt worden sind, als synthetischer Campher anzusprechen. Um aber den bei Handelssorten beobachteten kleinen Schwankungen in dem polarimetrischen Drehungsvermögen des synthetischen Camphers Rechnung zu tragen, ist eine Grenze für $[\alpha]_D = -2^\circ$ bis $+5^\circ$ zugelassen worden. Ebenso wurde die untere Grenze für den Schmelzpunkt den guten Handelssorten angepaßt.

Da auch die reinsten Sorten synthetischen Camphers von Spuren an Chlorverbindungen nicht frei sind, war es außerdem nötig, eine Prüfung auf Chlorgehalt aufzunehmen, die gestattet, den ungefähren Grad der Chlorverunreinigung festzustellen. Die von der amerikanischen Pharmakopöe vorgeschriebene Probe (einen zu einer Spirale aufgewundenen Kupferdraht, auf welcher man ein Stück Campher verbrennt, in die nicht leuchtende Flamme eines Bunsenbrenners zu bringen, wobei keine Grünfärbung der Flamme eintreten darf) ist nicht scharf genug und gestattet auch keine vergleichende Schätzung des Chlorgehaltes, was dagegen mit der jetzt vorgeschriebenen Verbrennungsmethode gelingt, die sich der Prüfung des Benzaldehyds auf Chlorgehalt anschließt. Hierbei erwies es sich als zweckmäßig, den Campher auf einem Kupferbleche, das in eine Porzellanschale gelegt ist, zu verbrennen.

Eucalyptolum (Cineol).

Bei der Formulierung dieses Artikels wurden wie bei der Bearbeitung des Artikels Oleum Eucalypti die Identitätsreaktionen und Reinheitsanforderungen der ausländischen Pharmakopöen einer kritischen Untersuchung unterworfen, deren Ergebnisse nachfolgend niedergelegt sind.

1. Identitätsreaktionen.

Bei der Phosphorsäureprobe (gefordert von der amerikanischen Pharmakopöe 1905) ist es nicht nötig, das Cineol vor dem Zusatz der 84%igen Phosphorsäure in einer Kältemischung abzukühlen, was schließlich auch widersinnig ist, da das Cineol in der Kältemischung auch ohne Zusatz von Phosphorsäure zu einem Kristallbrei erstarrt. Die Probe wäre folgendermaßen zu formulieren: Schüttelt man 1 ccm Cineol mit 1 ccm Phosphorsäure (84%) kräftig durch, so muß die Mischung innerhalb 5 Minuten vollständig zu einem Kristallbrei erstarren. Vielleicht noch günstiger als die Phosphorsäureprobe erscheinen als Identitätsreaktionen die gleichfalls, wie bei ersterer Reaktion, auf Bildung von Molekülverbindungen beruhenden Prüfungen mit 50%iger wässeriger Resorcinlösung sowie mit Bromdämpfen, die auch in die neue Fassung aufgenommen sind.

Zu den Identitätsprüfungen mit Brom (Belgien 1906, Italien 1909, Schweden 1908, Schweiz 1907, Spanien 1905) ist zu bemerken, daß die Anwendung größerer Mengen von Brom und Cineol bei dieser Probe (Schweiz), sowie die Anwendung von Lösungsmitteln (Spanien) nicht zweckmäßig ist. Eindeutig und leicht ausführbar ist die Probe, wenn man Bromdämpfe in ein mit 2 Tropfen Cineol befeuchtetes Probierrohr leitet.

Auf derselben Grundlage beruht die von der Schweizer Pharmakopöe 1907 aufgenommene Identitätsreaktion mit Jod, doch sprechen die eigenen Untersuchungsergebnisse nicht für die Annahme dieser Reaktion.

2. Reinheitsprüfungen.

Durch Einhalten der ziemlich eng gezogenen Grenzen für den Erstarrungspunkt, Siedepunkt und die Dichte sowie der Forderungen hinsichtlich der optischen Inaktivität und der Löslichkeit wird eine hohe Reinheitsgrenze gewährleistet.

Besondere Prüfungsvorschriften bringen die auswärtigen Pharmakopöen auf Verfälschungen mit Alkohol, Phenol und Terpentinöl.

Die Aufnahme einer besonderen Prüfung auf Alkohol erübrigt sich, da ein Alkoholzusatz an verändertem Siede- und Schmelzpunkt erkannt werden kann. Besteht aber der Verdacht, daß eine Verfälschung mit Alkohol vorliegt, so ist zum Nachweis dieses Zusatzes die bei verschiedenen ätherischen Ölen geforderte Fuchsinprobe sehr gut anwendbar. Die in den Pharmakopöen von Amerika 1905 und der Schweiz 1907 vorgeschriebenen Methoden zur Prüfung auf Phenol sind unzutreffend. Die amerikanische Pharmakopöe fordert, daß die alkoholische Lösung des Cineols durch einen Tropfen Eisenchloridlösung nicht braun oder violett gefärbt wird. Dagegen ist zu bemerken, daß eine weingeistige Phenollösung mit Eisenchlorid

höchstens grünstichig gefärbt wird, aber nie die charakteristische Phenolfärbung gibt. Außerdem liegt auch bei Cineol-Phenolmischungen nie freies Phenol, sondern die Cineol-Phenolmolekülverbindung ($C_{10}H_{18}O$, C_6H_5OH) vor. Will man etwa vorhandenes Phenol nachweisen, so muß man die vorliegende Probe mit heißem Wasser gut durchschütteln, wobei die Additionsverbindung zerfällt, und die wässerige Schicht dann mit verdünnter Eisenchloridlösung prüfen. Doch erübrigt sich die Aufnahme einer besonderen Prüfung auf Phenol, da ein derartiger Zusatz sich bei der Ausführung der Prüfung auf ungesättigte Verbindungen bemerkbar machen würde.

Eine auf Grund der Reindarstellung sowie des Verwendungszweckes ziemlich naheliegende Prüfung auf Terpentinöl und andere ungesättigte Verbindungen fordert von den bis zum Jahre 1911 erschienenen Pharmakopöen sonderbarerweise nur die Schweizer Pharmakopöe 1907, die die Reaktion wie folgt formuliert:

Läßt man zu 5 Tropfen Eucalyptol eine Lösung von 10 Tropfen Brom in 10 ccm Chloroform langsam zufließen, so verbrauche man nicht mehr als 8 Tropfen der Brom-Chloroformlösung, um eine hellrote Farbe zu erzielen.

Die Methode birgt wegen des tropfenweisen Abmessens des Broms viele Unzuträglichkeiten und Ungenauigkeiten in sich, die aber leicht zu beseitigen sind, wenn die Brom-Chloroformlösung durch Bromwasser ersetzt wird. Eine dementsprechend ausgearbeitete Methode, bei der man Bromwasser zu der weingeistigen Eucalyptollösung unter Umschütteln tropfen läßt, zeigte bei Parallelversuchen mit reinem Eucalyptol sowie bei Proben mit Terpentinölzusätzen durchweg gut brauchbare Resultate.

Mentholum.

Nur wenige der aus dem Handel bezogenen Mentholproben hatten den im DAB. 5 angegebenen Schmelzpunkt, worauf auch schon verschiedentlich in der Literatur hingewiesen wurde. Um deshalb Härten zu vermeiden, wurden Grenzwerte für den Schmelzpunkt (42—44°) festgesetzt. Die von verschiedener Seite empfohlene Einführung des Erstarrungspunktes empfahl sich nicht, da die auch bei saubersten Arbeiten erzielten Werte bei der Erstarrungspunktbestimmung gewissen Schwankungen unterliegen.

Zur genaueren Prüfung auf Verfälschungsmittel und auf synthetisches Menthol ist außerdem die Bestimmung der polarimetrischen Drehung aufgenommen. Von Verfälschungen sind beobachtet: α-Bromkampher, Acetanilid, Wachs, Paraffin, Thymol und andere organische Substanzen. Alle derartigen Verfälschungen sind an abweichenden physikalischen Konstanten zu erkennen, ebenso das synthetische Menthol. Für dieses sind bisher folgende Grenzen beobachtet worden: Schmelzpunkt 24° bis 37.5°, $[\alpha]_D$ 39° bis 41.5° (auch optisch inaktiv). Außerdem ist auch ein flüssiges synthetisches Menthol beschrieben. Über die medizinische Verwendbarkeit der Produkte läßt sich vorläufig noch kein klares Bild gewinnen, da die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen der einzelnen Isomeren voneinander abweichende Resultate ergaben. Deshalb ist auch von der Aufnahme derartiger Menthole Abstand genommen worden.

Bei der Prüfung auf Beimengungen von Pfefferminzöl und anderen flüssigen Zusätzen empfiehlt es sich, das im DAB. 5 vorgeschriebene Filtrierpapier durch glattes weißes Papier zu ersetzen, da sich von diesem Ölflecke besser abheben. Außerdem wird jetzt gefordert, daß sich Menthol ohne wägbaren Rückstand verflüchtigen soll.

Thymolum.

Analog wie beim Menthol ist jetzt auch beim Thymol der Schmelzpunkt (DAB. 5 Erstarrungspunkt) angegeben, was übrigens auch bei den meisten ausländischen Pharmakopöen geschehen ist.

Die Reaktion einer wässerigen Thymollösung mit Bromwasser zur Prüfung auf Phenol ist in Fortfall gekommen, da Phenol durch die Eisenchloridreaktion genügend eindeutig nachgewiesen werden kann. Bei dieser Reaktion ist aber zu bemerken, daß zur Herstellung von 10 ccm wässeriger Thymollösung bei der geringen Löslichkeit nur ca. 1 mg Thymol erforderlich ist, daß also bei Verfälschungen nur Bruchteile von Milligrammen Phenol sich in dieser Lösung befinden, was die Prüfung illusorisch macht. Um eine zum eindeutigen Nachweis ausreichende Menge des etwa zugesetzten Phenols in Lösung zu erhalten, wird vorgeschrieben, daß 0.5 g Thymol mit 10 ccm Wasser kurz gekocht werden und daß die nach dem Abkühlen vom ungelösten Thymol abfiltrierte Lösung mit Eisenchloridlösung geprüft wird. Verschärft ist außerdem noch die Prüfung auf den Verdampfungsrückstand.

Balsame.

Balsamum Copaivae.

Vor dem Kriege wurde nach den Angaben der Importfirmen der ganze Bedarf an Copaivabalsam in Venezuela gedeckt. Dieser Balsam entsprach bezüglich der Dichte und der chemischen Konstanten durchschnittlich den Anforderungen des DAB. 5 (nach Tschirch[10]) Grenzen für Maracaibo-Balsam: *d* 0.973—0.995. SZ. 73—98). Daneben waren, wenn auch in geringerer Menge, Balsame aus Columbien im Handel (nach Tschirch Grenzen für Maturin-Balsam: *d* 0.983—1.150. SZ. 77,1—84,72). Da diese beiden Handelssorten nach den Angaben der Importfirmen nur noch vereinzelt in den Handel kommen, so ist der deutsche Importhandel fast ganz auf die aus verschiedenen Gebieten Brasiliens stammenden Balsame angewiesen, die in ihren physikalischen Konstanten niemals den Vorschriften des DAB. 5 entsprechen. Sie sind mehr oder weniger dünnflüssig (nach Tschirch *d* 0.916—0.989, SZ. 29,4—87), sind außerdem wegen geringer Beimengung von Pflanzengummi häufig auch nur unvollkommen in absolutem Alkohol löslich. (Siehe Tabelle.) Die großen Unterschiede im physikalischen wie chemischen Verhalten der brasilianischen oder Para-Balsame erklären sich wohl dadurch, daß die an den verschiedenen Produktionsstätten gewonnenen Balsame auf den Verlade-

---

[10]) Tschirch, Handb. d. Pharmakognosie, Bd. III, Abt. II, S. 1150/51.

stationen in größeren Blechkanistern zusammengegossen werden, wobei dickflüssige, meist spritlösliche, in den an Venezuela grenzenden Teilen Brasiliens gewonnene Balsame unter Umständen mit dünnflüssigen, häufig in absolutem Alkohol nur unvollständig löslichen echten Para-Balsamen gemischt und so Balsame von stark variierenden Dichten und verschiedenem chemischem Verhalten erzielt werden.

Diese Balsame entsprechen, wie auch aus beifolgender Tabelle ersichtlich ist, selten den Bestimmungen des DAB. 5. Es wurden ihnen deshalb je nach ihrer Konsistenz wechselnde Mengen Kolophonium, und zwar bei reinem Brasilbalsam bis zu 30% u. m., zugesetzt, um Balsame zu erhalten, die annähernd den Bestimmungen des DAB. 5 entsprechen. Um diese durch die engbegrenzten physikalischen Konstanten des Arzneibuches direkt notwendig gemachte Verfälschung mit Kolophonium auszuschalten, wurden die Grenzen für die Dichte entsprechend geändert, wenn auch die jetzt angegebenen sehr weiten Grenzen für die Dichte damit der Wert einer Reinheitsprüfung verlieren. Das gleiche gilt auch von der Säurezahl und Verseifungszahl, die als Reinheitskriterien damit bedeutungslos werden.

Eine eindeutige Reinheitsprüfung erscheint nach den angestellten Untersuchungen für die Apothekenpraxis schwer durchführbar. Die Hauptverfälschungsmittel des Copaivabalsams sind: Terpentinöl, fette Öle, Paraffin, Gurjunbalsam, Illurinbalsam und Kolophonium.

Zum Nachweis von Paraffin- und Ölzusätzen ist die im DAB. 5 angeführte Verdampfungsprobe sehr geeignet, doch reicht dreistündiges Erhitzen auf dem Wasserbade zum vollkommenen Verdampfen des ätherischen Öles nicht aus; erst nach vierstündigem Erhitzen bei 105° im Trockenschrank wird keine erhebliche Gewichtsabnahme mehr erzielt. Ein Zusatz von Terpentinöl macht sich beim Abdampfen des ätherischen Öles durch den Geruch bemerkbar.

Die im DAB. 5 angegebene Probe auf Zusätze von Gurjunbalsam wird nach den Literaturangaben sowie auch nach den eigenen Untersuchungen (siehe Tabelle Nr. 1 und 5) nicht immer eindeutig gehalten. Ebensowenig empfehlenswert ist die von Riedel (Berichte 1911, S. 17) vorgeschlagene Methode mit Eisessig-Schwefelsäure-Salpetersäure sowie die von Eibner (Pharm. Zentralhalle 1909, S. 114) empfohlene Prüfung mit verdünnter Salzsäure, besonders da bei diesen Prüfungen auch bei nachweislich reinen Balsamen rosa Färbungen auftreten und deshalb bei der individuell verschiedenen Einstellung eines Prüfers, der nicht aus langer Praxis über genügende Anschauung verfügt, leicht Mißdeutungen eintreten können. Völlig einwandfreie Ergebnisse ergab dagegen bei der Ausführung von Lehrversuchen sowie bei der Prüfung vorliegender Balsame die Methode von Engelhardt-Dohme (siehe Pharm. Zentralhalle 1921, Seite 208), die deshalb auch an Stelle der bisherigen Prüfungsmethode aufgenommen wurde.

Der Nachweis des häufig zugesetzten Illurinbalsams ist in der Apothekenpraxis nicht möglich, da sich dieser Nachweis auf die polarimetrische Drehung des ätherischen Öles des Balsams gründet, wozu je nach dem Gehalt des Balsams an flüchtigen Stoffen mehr oder weniger große Mengen des Balsams (ca. 50 g) erforderlich sind.

		Aussehen	$d\frac{20^0}{4^0}$	SZ
1	Parabalsam	dünnflüssig, hellgelbbraun, klar	0.9328	28.1[illegible]
2	„	ziemlich flüssig, hellgelbbraun, klar, geringe Fluoreszenz	0.9681	70.[illegible]
3	„	ziemlich flüssig, hellgelb, enthält sehr viel lange Kristallnadeln	0.9665	74.[illegible]
4	„	ziemlich flüssig, hellgelb, trübe	0.9748	81.8[illegible]
5	„	sehr dünnflüssig, dunkelgelb, klar	0.9265	24.[illegible]
6	„	dünnflüssig, bräunlichgelb, klar	0.9293	26.[illegible]
7	„	ziemlich flüssig, goldgelb, klar, starke Fluoreszenz	0.9485	48.[illegible]
8	„	dünnflüssig, rötlichbraun, klar	0.9201	24.[illegible]
9	„	dünnflüssig, bräunlich, klar	0.9449	68.[illegible]
10	„	ziemlich flüssig, hellgelb, klar	0.9535	64.[illegible]
11	„	ziemlich dickflüssig, hellgelb, klar	0.9772	97.4[illegible]
12	„	ziemlich flüssig, bräunlichgelb, klar	0.9675	71.[illegible]
13	„	ziemlich flüssig, gelb, klar	0.9638	75.[illegible]
14	„	ziemlich flüssig, gelbbraun, klar	0.9677	77.0[illegible]
15	„	ziemlich flüssig, rotbraun, klar	0.9643	74.5[illegible]
16	„	ziemlich flüssig, gelbbraun, klar	0.9377	33.5[illegible]
17	„ verfälscht	dickflüssig, gelblichbraun, klar	0.9895	91.0[illegible]
18	„	dickflüssig, dunkelgelbbraun, klar	0.9904	94.[illegible]
19	„	dickflüssig, hellgelbbraun, klar, geringe Fluoreszenz	0.9762	70.14
20	Venezuelabalsam	sehr dickflüssig, dunkelbräunlichgelb, klar . .	1.0161	81.8[illegible]
21	„	sehr dickflüssig, goldgelb, klar	1.0055	74.9
22	„	dickflüssig, gelbbraun, stark getrübt, Bodensatz	0.9885	80.8[illegible]
23	„	dickflüssig, rotbraun, fast klar	0.9868	78.7[illegible]
24	„	dickflüssig, dunkelrotbraun, getrübt	0.9954	85.45
25	„	dickflüssig, gelbbraun, trübe	0.9935	84.14
26	„	leicht dickflüssig, hellgelb, klar, Bodensatz . .	0.9684	79.1
27	„	dickflüssig, bräunlichgelb, trübe, Bodensatz . .	0.9930	94.0[illegible]
28	„	leicht dickflüssig, bräunlichgelb, fast klar, Bodensatz	0.9671	88.[illegible]
29	„	dickflüssig, goldgelb, trübe, Bodensatz	0.9811	88.65
30	„	leicht dickflüssig, gelb, klar, Bodensatz . . .	0.9607	75.4[illegible]
31	„	dickflüssig, braungelb, trübe, Bodensatz . . .	0.9881	92.[illegible]
32	„	leicht dickflüssig, bräunlichgelb, trübe, Bodensatz	0.9690	79.35
33	„	wie vor	0.9753	75.9[illegible]
34	„	leicht dickflüssig, goldgelb, trübe, Bodensatz .	0.9807	85.55
35	„	wie vor	0.9788	84.2[illegible]
36	„ verfälscht	dickflüssig, dunkelgelbbraun, klar	1.0020	105.[illegible]

Proben 20, 21, 26 sind ca. 11 Jahre gelagert; Proben 22—35 stellen eine Sendung aus M[illegible]

..slichkeit ..absolutem ..Alkohol	Gurjunbalsam-reaktion nach DAB. 5	Gurjunbalsam-reaktion nach DAB. 6	0.5 g Balsam mit 10 ccm 25%iger HCl geschüttelt	2 Tropfen Balsam in 10 ccm Eisessig gelöst + 2 Tropfen rauch. HNO_3 + 2 Tropfen H_2SO_4
..rübe	violett	farblos	—	rosa
	—	leicht orange	—	—
	—	leicht gelblich	leicht rosa	—
	—	leicht gelblich	—	—
	violett	farblos	—	schwach rosa
..g trübe		farblos		
..erend trübe		leicht orange		
..g trübe		sehr wenig rosa		
..szenz		leicht orange		
..che Opaleszenz		gelblich		
..che Opaleszenz		gelblichorange		
		gelblichorange		
..szenz		gelblichorange		
..szenz		gelbbraun, leicht orange		
..szenz		wie vor		
..trübe ..abscheidung		rosa		
..szenz		olivbräunlich		
..che Opaleszenz	—	gelblich	—	—
..en	—	farblos	—	—
	—	olivbräunlich	bräunlichrosa	—
	—	bräunlich	bräunlichrosa	—
	—	rötlichbraun	bräunlichrosa	—
	—	rötlichbraun	bräunlichrosa	rosabraun
..szenz	—	rötlichbraun	bräunlichrosa	—
..lar	—	leicht orange	—	—
..sierend trübe	—	farblos	—	—
..sierend trübe	—	farblos	—	—
	—	farblos	—	—
..sierend trübe	schwach violett	schwach rötlich	—	—
..sierend trübe	—	farblos	leicht rosa	—
..zenz ..se ungelöste Teile	—	farblos	—	—
..sierend trübe	—	schwach rötlich	—	—
..sierend trübe	—	gelblichrot	—	—
..sierend trübe	—	gelblichrot	—	—
..eszenz	—	gelblichrot	—	—
	—	bräunlichgelb	—	—

..kommen aus den nördlichen Quellgebieten des Rio Negro (Venezuelatypus).

Wie schon anfangs ausgeführt, läßt sich ein Zusatz von ca. 30% Kolophonium zu dem dünnflüssigen Balsam selten durch abweichende physikalische und chemische Konstanten erkennen. Nach den in der beigegebenen Tabelle aufgeführten Daten wurde gefunden:

1. Unverfälschte Balsame (30 Proben)

$d\frac{20^0}{4^0}$	0.9201—	0.9954
SZ.	24.6	— 94.61
VZ.. . . .	33.4	—109.49.

2. Mit Kolophonium verfälschte Balsame (4 Proben)

$d\frac{20^0}{4^0}$	0.9762—	1.002
SZ.	70.14	—105.86
VZ.. . . .	81.16	—112.23.

3. Ca. 11 Jahre alte unverfälschte Balsame (2 Proben)

$d\frac{20^0}{4^0}$	1.0055	1.0161
SZ.	74.9	81.81
VZ.. . . .	96.77	102.81.

Ebenso waren auch die nach dem Storch-Morawskischen Verfahren mit dem Balsam sowie bestimmten Teilen des Balsams erhaltenen Farbreaktionen nicht eindeutig genug, um mit Sicherheit Kolophoniumzusätze nachzuweisen, was wohl mit auf die je nach der Provenienz verschiedene Zusammensetzung der Balsame zurückzuführen ist. Ebensowenig eindeutig und zum Nachweis von Kolophonium geeignet waren die nach der Salkowsky-Hesseschen, Machschen, Hirschsohnschen und Försterschen Reaktion erhaltenen Färbungen, da auch bei nachweislich unverfälschten Balsamen die nach diesen Reaktionen erhaltenen Färbungen je nach der Provenienz der Balsame sehr stark variierten. Die in der Literatur bereits vielfach abgelehnte Kolophoniumprobe mit Ammoniak (Gelatinierung der Mischung bei Anwesenheit von Kolophonium) gab bei der Prüfung der vorliegenden 36 Proben ebensowenig eindeutige Resultate, so daß trotz der Wichtigkeit dieser Reinheitsprüfung auf die Aufnahme eines entsprechenden Kolophoniumnachweises verzichtet werden mußte.

Balsamum peruvianum.

Da trotz Wiederbelebung des Marktes von echten Perubalsamen die während des Krieges aufgetauchten Kunstbalsame immer noch in großer Zahl im Handel sind, war es bei der Neuabfassung des Artikels Perubalsam von größter Wichtigkeit, Methoden zu finden, mit denen das Vorliegen von Kunstbalsamen sowie von Mischungen durch eindeutige Reaktionen nachzuweisen ist. Dazu war es in erster Linie nötig, die vorhandenen Prüfungsmethoden nachzukontrollieren, da in den zahlreichen Literaturangaben die Meinungen über den Wert der Methoden sehr auseinandergehen. Besonders trifft das für die von

Caesar & Loretz[11]), van Itallie[12]), Dieterich[13]) u. a. empfohlene Salpetersäureprobe zu, mit der sich nach Enz[14]) kleinste Mengen Gurjunbalsam sowie Esterverbindungen aus dem Styrax und Kolophonium, nicht aber Zusätze von Siambenzoe, Sumatrabenzoe, Tolubalsam und Takamahak nachweisen lassen, was größtenteils durch die eigenen Versuche bestätigt werden konnte. Von der Aufnahme dieser Methode wurde aber, um Mißdeutungen zu vermeiden, Abstand genommen, da, wie auch von anderer Seite mehrfach darauf hingewiesen ist[15]), bei nachweislich unverfälschten Naturbalsamen zunächst eine grünliche Färbung auftritt, die aber sofort in Goldgelb übergeht, während Fromme eine sofortige Goldgelbfärbung verlangt, also keine Grünfärbung zuläßt.

Der Ausfall der Salpetersäurereaktion scheint außerdem von der Temperatur (siehe Tabelle 1) sowie von dem Alter der untersuchten Balsame abhängig zu sein. Es wurde wenigstens beobachtet, daß verschiedene frisch importierte Balsame bei sofortiger Untersuchung reine Goldgelbfärbung gaben, während dieselben Proben ein Jahr später untersucht schon leicht grünliche Färbungen aufwiesen. Ebenso war auch der Ausfall der Untersuchung von sehr lange gelagerten Balsamen (siehe Tabelle 2) nicht absolut einwandfrei.

Am eindeutigsten gelang die Prüfung auf Kunstbalsame mit der Storch-Morawskischen Reaktion, besonders wenn zu dieser Probe nicht, wie in der Literatur angegeben, der Balsam selbst, sondern der Verdampfungsrückstand der Petrolätherausschüttlung benutzt wurde. Während alle nach dieser Methode behandelten Naturbalsame anfangs bräunliche, dann olivgrüne bis grüne Färbungen lieferten, färbten sich die Essigsäureanhydridlösungen aus neun untersuchten Kunstbalsamen verschiedener Provenienz auf Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure sofort rotviolett, dann über Blauviolett oder Blau, olivgrün oder rein grün. Ein Kunstbalsam gab bei dieser Prüfung eine bleibende tief kaffeebraune Färbung. Verwendet man bei dieser Reaktion die Balsame selbst, so sind die entstehenden Färbungen nicht so eindeutig. Auf den Ausfall der Reaktion ist das Alter der Balsame ohne Einfluß, wie die Untersuchung von nachweislich 71 und 165 Jahre alten Balsamen zeigte. Von geringem Einfluß ist aber die Temperatur, worauf schon von anderer Seite hingewiesen wurde[16]). Es empfiehlt sich deshalb, mit der Ausführung der Reaktion zu warten, bis der Verdampfungsrückstand auf Zimmertemperatur abgekühlt ist. Da bei verschiedenen Kunstbalsamen wegen der Dickflüssigkeit des Balsams sowie des daraus gewonnenen Cinnameins ein Kolophoniumzusatz von vornherein zu vermuten war, wurde nach einer Methode

---

11) Jahresberichte, Sept. 1910, 1918, 1924.

12) Siehe Süddeutsche Apothek.-Ztg. 1919, S. 1024.

13) Dieterich, Pharm. Zentralhalle 1915, S. 619 u. ff.

14) Enz, Süddeutsche Apothek.-Ztg. 1913, S. 600, 607.

15) Siehe Dietze, Pharm. Ztg. 1923, S. 349; Herzog, Die chemischen und physikalischen Prüfungen des DAB. 5; H. Wolff, Pharm. Ztg. 1921, S. 38.

16) Siehe Apothek.-Ztg. 1914, S. 239.

gesucht, um derartige Zusätze einwandfrei nachzuweisen. Derartige Balsame dürften zwar immer einen positiven Ausfall der Storch-Morawskischen Reaktion geben, da aber die Möglichkeit besteht, daß derartige Kunstprodukte in Mischung mit Naturbalsamen zur Herstellung sogenannter Handelsbalsame benutzt werden und mit der gewählten Kupferacetatprobe auch sehr geringe Mengen von Harzzusätzen erkannt werden, erschien es angebracht, bei einwandfreiem Ausfall diese Prüfungsmethode neu aufzunehmen.

Die Petrolätherauszüge der untersuchten nachweislich unverfälschten Perubalsame blieben auch beim Schütteln mit verdünnter Kupferacetatlösung (1+999) ungefärbt, während bei fünf der zehn untersuchten Kunst- und Handelsbalsame, die positiven Ausfall der Storch-Morawskischen Reaktion zeigten, die Petrolätherschicht grüne Färbung annahm, wodurch die manchmal ziemlich starke Eigenfärbung des Petrolätherauszuges verdeckt wurde.

Diese Färbung des Petrolätherauszuges ist übrigens auch ein guter Anhalt zum schnellen Erkennen von Kunstbalsamen, weswegen in der neuen Fassung des Artikels auch besonders darauf hingewiesen wird, daß die Petrolätherausschüttelung farblos oder höchstens gelblich gefärbt sein muß. Bei Kunstprodukten waren diese Auszüge teilweise tiefgelb mit mehr oder weniger grünlichem Stich, goldgelb, rosa, bräunlichrosa und auch braun gefärbt. Nur wenige zeigten wie bei den Naturbalsamen gelbliche Farbe oder waren farblos.

Zum schnellen Erkennen von Kunstbalsamen sehr geeignet ist auch die Hager-Enzsche Petrolätherprobe, die nach den eigenen Untersuchungen (siehe Tabelle 1) sowie auch den Angaben der Literatur als einwandfrei betrachtet werden kann. Doch würde es zu weit gehen, allein auf Grund des positiven Ausfalls dieser Probe einen Balsam abzulehnen, zumal bei reinen sehr alten Naturbalsamen (siehe Tabelle 2) die in Petroläther unlöslichen Teile des Balsams auch manchmal teilweise suspendiert bleiben. Zu der Petrolätherprobe wurde von Enz (loc. cit.) sowie von anderen bemerkt, daß bei zu hoher Zimmertemperatur das Ungelöste auch künstlicher Balsame weich wird und deshalb an den Wänden klebt, weshalb vorgeschlagen wurde, das Balsam-Petroläther-Gemisch beim Schütteln ab und zu auf 10 bis 12° abzukühlen. Aus dem Ausfall der eigenen Versuche kann aber hierin keine Fehlerquelle erblickt werden, da auch beim Arbeiten bei 25° Zimmertemperatur Kunstbalsame wie auch die sogenannten Handelsbalsame noch deutlich mit der Petrolätherprobe zu erkennen waren. Es empfiehlt sich aber, den unteren Teil des Probierrohres nicht zu lange in der Hand zu halten, um eine zu starke Erwärmung zu vermeiden.

Die des weiteren zur Untersuchung herangezogenen anderen, in der Literatur beschriebenen Methoden waren weniger empfehlenswert, da sie einerseits, wie die Capillaranalyse[17]), die Zonenreaktion[18])

[17]) Empfohlen von Dieterich, loc. cit.; siehe auch H. Platz, Pharm. Ztg. 1924, S. 1037.

[18]) Siehe Wolff, loc. cit.

und die Müllersche Reaktion[19]), zu sehr von der Art der Ausführung wie auch vom Alter der Balsame abhängig sind, andererseits aber eine gewisse Untersuchungspraxis voraussetzen, so daß bei der individuell verschiedenen Einstellung des Untersuchers leicht Mißdeutungen zu befürchten sind.

Ungeeignet und teilweise auch zwecklos sind auf Grund eigener Untersuchungen sowie der Literaturangaben die Halphensche Reaktion[20]), die Schwefelsäureprobe, Kalkhydratprobe, Ammoniakprobe und die Utzsche Probe[21]). Bei dem sicheren Ausfall der modifizierten Storch-Morawskischen Reaktion erübrigt sich auch die Einführung weiterer Prüfungsmethoden. Die neuerdings[22]) beobachtete Verfälschung mit Phthalsäuredimethylester läßt sich durch die abnorm hohe Verseifungszahl des Cinnameins leicht erkennen.

Im Großhandel geschieht die Beurteilung der Perubalsame vielfach nur nach dem Aussehen und besonders dem Geruch, zu dessen Feststellung allerdings einige Praxis erforderlich ist. Viele Handels- und Kunstbalsame fallen aber auch dem Untersucher mit geringerer Praxis erkennbar durch völlig abweichenden Geruch auf. Besonders ist, durch die Herstellungsart des synthetischen Benzylbenzoats bedingt, der fast immer vorhandene Benzaldehyd deutlich zu erkennen, worauf besonders ebenso wie auch auf etwaigen Geruch nach Terpentinöl in der neuen Fassung hingewiesen wird. Zusätze von künstlichem Benzylbenzoat geben sich auch durch einen Chlorgehalt[23]) des Cinnameins meist zu erkennen, doch erübrigt sich eine dementsprechende Prüfung.

Der im DAB. 5 vorgeschriebenen Cinnameinbestimmung haftet der Fehler an, daß das Volumen der Ätherausschüttelung wegen der Aufnahme von Cinnamein größer geworden ist, daß man also bei der Bestimmung des Abdampfrückstandes von nur 25 ccm des Ätherauszuges immer zu niedrige Werte finden muß. Wenn auch die bisher vorgeschlagenen Methoden noch andere Fehlerquellen aufweisen, besonders die, daß noch geringe Mengen Wasser in den Äther übergehen, und deshalb alle Methoden nur einen relativen Wert besitzen, so ist doch obiger Fehlerquelle durch Einführung des Ruppschen Verfahrens mit rein gravimetrischer Abmessung der Ätherauszugmenge Rechnung getragen worden, mit der Abänderung, daß statt 0.5 g 3 g Tragantpulver zur Erleichterung der vollständigen Trennung des Äthers von der Kalilauge zugesetzt werden.

Als Reinheitskriterium kommt die Säurezahl des Balsams nicht in Betracht, weil bei der Einwirkung von kalter weingeistiger Kalilauge[24]) schon eine Spaltung leicht verseifbarer Anteile stattfindet und so die Säurezahlen immer zu hoch ausfallen.

---

[19]) Dieterich, loc. cit.; empfohlen auch von Wolff, loc. cit.

[20]) Empfohlen von Dieterich, loc. cit.

[21]) Siehe Enz, loc. cit. und Dieterich, loc. cit.

[22]) Pharm. Zentralhalle 1921, S. 212.

[23]) Siehe auch Pharm. Zentralhalle 1916, S. 816.

[24]) Siehe Pharm. Zentralhalle 1925, S. 72.

Tabelle 1.

Nr.	Handelsbezeichnung	$d\frac{20^0}{4^0}$	SZ.	VZ.	CinnameinGehalt %	Petrolätherpr[illegible]
1	Perubalsam, filtriert, DAB. 5	1.1521	100.4	—	62.8	Balsam haftet an den [illegible] resp. ist unten [illegible] gelaufen, Petrolä[illegible] klar
2	Perubalsam, Originalware	1.1533	148.54	242.2	56	wie vor
3	Perubalsam, Import Wavidson	1.1600	114.0	237.6	53.5	wie vor
4	Perubalsam, Original-Importware	—	103.64	236.2	65.8	wie vor, beim U[illegible] sehr wenig suspen[illegible] chen
5	Perubalsam, Importware, auffallend dick	1.1671	130.39	223.8	41.9	wie Nr. 1
6	Perubalsam, Handelsware	1.1563	94.63	231.8	66.53	Balsam fällt teilweise [illegible] zu Boden. Petroläther [illegible] suspendierte Teilchen [illegible]
7	Perubalsam, Handelsware	1.1556	127.65	247.8	61.7	wie Nr. 6, Balsam [illegible] aber etwas mehr die [illegible]
8	Balsamum peruvianum, artificiale	1.1550	99.3	246.4	63.2	wie Nr. 6
9	Perubalsam, künstlich	1.1310	93.41	236.4	65.6	wie Nr. 7
10	Balsamum peruvianum, alle Proben des DAB. 5 haltend	1.1535	121.76	238.9	66.5	wie Nr. 6, [illegible] stark pulvrig ([illegible]
11	Perubalsam, landesüblich	1.1193	56.73	209.8	47.4	wie Nr. 6, stark pulvrig (wei[illegible]
12	Perubalsam mit den Konstanten des DAB. 5	1.1533	41.97	240.76	63.3	wie Nr. 6, [illegible] stark pulvrig ([illegible]
13	Perubalsam, künstlich	1.1522	13.09	214.9	86.8	sehr wenig pulvrig, [illegible] meist an den W[illegible]
14	Perubalsam, künstlich, Schloßmarke	1.1393	23.4	231.6	66.4	teilweise pulvrig, tei[illegible] den Wänden kle[illegible]
15	Balsamum peruvianum, artificiale	1.0870	63.0	207.3	66.4	Balsam ist bis auf [illegible] bräunliche Flocken [illegible]

tersäure-probe, kalt, 1/2 Minute	Salpetersäure-probe bei geringer Wärme	Kupferacetat-probe, Petrol-ätherschicht	Storch-Morawskische Reaktion der Petrolätheraus-schüttelung	Petroläther-ausschüttelung
ldgelb, grünlich	wie in der Kälte	fast farblos	hellbraun, wird oliv	gelblich
goldgelb	wie in der Kälte	fast farblos	graubräunlich, wird olivgrün	fast farblos
ldgelb, ater grünlich cht bräunlich	grün, wird braun	fast farblos	hellbraun, wird olivgrünlich	gelblich
elb, wird r grünlich	goldgelb	fast farblos	hellbraun, wird olivgrün	fast farblos
h, wird später it grünlich	grün	fast farblos	bräunlich, wird grünlich	farblos
rün, Mitte gelb, gelbbraun	goldgelb bis hellbraun	fast farblos	rotviolett, wird blau-violett, bräunlich, grün	hellgelb
in, wird gelb nlichem Stich	an den Rändern anfangs grün, dann goldgelb bis hellbraun	schwach grünlich	rotviolett, wird blauviolett, grün	gelb
ird dann über un olivbraun	wie in der Kälte	gelb	rotviolett, wird blau-violett, olivgrün, grün	goldgelb
s blauviolett, lau, olivgrün, braun	wie in der Kälte	grün	rotviolett, wird blau-violett, graublau, graugrün, grün	citronengelb bis grüngelb
lb, wird über gelb leicht unlichgelb	—	farblos	rotviolett, wird braun, grün	gelblich
aublau	—	grün	rotviolett, wird tief-blau, graublau, graugrün	hellgelb
gelb, wird ldgelb	—	farblos	rotviolett, wird grau-braun, graugrün	gelblich
lbbraun	—	gelb	kaffeebraun	goldgelb (Anilinfarbe)
Gelbgrau efgrün	—	grün	rotviolett, wird braunviolett	rosa
varzbraun	—	grün	blauviolett, wird tief-blau, dunkelgrün	bräunlich

Ebenso wie von einer Neuaufnahme der Säurezahl ist auch von der Wiederaufnahme der Verseifungszahl des Balsams wegen des schwer erkennbaren Farbenumschlages bei der Titration Abstand genommen worden. Dagegen ist die Esterzahl des Cinnameins durch Festsetzung einer oberen Grenze schärfer fixiert. Das Cinnamein aus nachweislich reinen Balsamen besteht nie aus reinem Benzoesäurebenzylester, sondern enthält neben Vanillin mehr oder minder große Mengen von Zimtsäurebenzylester, anderen Zimtsäureestern und geringe Mengen von Estern des Nerolidols (Peruviols), und zwar bis zu einem Gehalt von 30% insgesamt, so daß nach den bisherigen Untersuchungen im Höchstfall 70% des Cinnameins aus Benzylbenzoat bestehen. Unter Zugrundelegung der betreffenden Daten:

Mischung von 100% Zimtsäurebenzylester + 0% Benzylbenzoat VZ. 235.67
Mischung von 30% Zimtsäurebenzylester + 70% Benzylbenzoat VZ. 255.89

sind deshalb die Grenzen für die Esterzahl des Cinnameins auf 235 bis 255 festgesetzt worden.

Außerdem war eine Veränderung der Grenzen für die Dichte erforderlich, da in den letzten Jahren die Dichten der Handelssorten des Perubalsams einen Anstieg zeigten, was wohl auf die größere Inanspruchnahme der Bäume und die dadurch bedingte Verschlechterung der Balsame hinsichtlich des Cinnameingehaltes zurückzuführen ist, wie ja auch schon bei stärkeren Regenniederschlägen die Güte der Balsame leidet.

Tabelle II.

	Petrolätherprobe	Storch-Morawskische Reaktion	Salpetersäureprobe
Balsam 1760 . . .	teilweise pulvrig, feine Fäden	bräunlich, teilweise rötlichbraun, wird oliv	gelblich bis gelb, wird bräunlichgelb
Balsam 1854 . . .	teilweise pulvrig, feine Fäden	olivbräunlich, wird olivgrünlich	
Rinden-Balsam aus der Faktorei M. Sch.	sehr wenig pulvrig	olivbräunlich, wird olivgrün, dann grün	
Lappenbalsam desgl.	normal	olivbräunlich, wird olivgrün	goldgelb, dann grüngelb, olivgrün, dann rotbraun
Selbstbereiteter Balsam	wenig suspendierte Teilchen	braun, wird schnell oliv, dann dunkelolivgrün	goldgelb bis bräunlich, dann braun

Verschiedentlich ist vorgeschlagen worden, in das neue Arzneibuch in einem besonderen Artikel Normen und Reinheitskriterien für künstliche Balsame anzugeben, es ist sogar geäußert worden, den Naturbalsam durch einen normierten Kunstbalsam zu ersetzen. Diese

Vorschläge hatten wohl während des Krieges eine gewisse Berechtigung, sind aber heutzutage nicht mehr stichhaltig, wo der Mangel an Naturbalsamen nach den Äußerungen der Importfirmen vollkommen behoben ist. Außerdem stellten die bisher untersuchten künstlichen Balsame wie auch die Mischprodukte, die sogenannten Handelsbalsame, derartig voneinander abweichende Mischungen von nicht mehr an Perubalsam erinnerndem Geruch dar, und verhielten sich chemisch so verschieden, daß es wenig Erfolg versprach, diese Kunstbalsame auf eine gemeinsame Norm zu bringen und besonders nicht zulässige Zusätze und Mischungen durch eindeutige Reaktionen auszuschließen. Außerdem fehlten zu einer derartigen Normierung auch die pharmakologischen Unterlagen, weshalb dann von einer derartigen Normierung des Kunstbalsams im Rahmen eines Artikels Balsamum peruvianum artificiale Abstand genommen wurde.

Balsamum tolutanum.

Die im Importhandel befindlichen Sorten Tolubalsam stellen im frischen Zustande zähflüssige bis knetbare, fadenziehende Massen dar, die je nach der Gewinnungsart und der Gewinnungszeit mehr oder weniger Wasser, Sand und Holzteile enthalten. Die durch Filtrieren des warmen verflüssigten Balsams erhaltenen klaren Produkte nehmen nur langsam die vom DAB. 5 vorgeschriebene Konsistenz — „bräunliche kristallinische Masse" — an, entsprechen also, trotzdem sie unverfälscht sind, nicht den Bestimmungen des Arzneibuches, so daß die Importeure, um nicht durch langes Lagern der Ware Verluste zu erleiden, bis jetzt gezwungen waren, die Balsame durch Zusatz von Kolophonium auf die Vorschriften des Arzneibuches wenigstens äußerlich einzustellen. Und da einmal mit der Verfälschung begonnen war, so wurde sie auch in vielen Fällen bis zur höchsten noch möglichen Grenze von 45% (bei 50% wird der Balsam trübe) durchgeführt. Da es nicht einzusehen ist, weswegen der frische, zähflüssige oder knetbare Balsam vom Gebrauch ausgeschlossen ist[25]), wurde der bisherige Wortlaut dahin abgeändert und in das DAB. 6 auch der frische Balsam zum Gebrauch zugelassen, was bereits in den Pharmakopöen von Amerika, England, Frankreich, Italien, Rußland und Spanien geschehen ist.

Da damit aber immer noch der eine kristalline Masse bildende Balsam zum Gebrauch zugelassen bleibt, war es von großer Wichtigkeit, durch Einführung einer vollkommen eindeutigen Prüfung mit ausreichender Nachweisgrenze die erwähnten Kolophoniumzusätze definitiv auszuschließen. Die Pharmacopoea Helvetica IV schreibt nun dazu vor, den Balsam mit Petroläther auszuschütteln und den Petrolätherauszug mit stark verdünnter Kupferacetatlösung durchzuschütteln. Der Petroläther vermag aber nur unvollkommen den Tolubalsam zu durchdringen und das Kolophonium zu lösen, weshalb sich nach dieser Methode auch nur größere Zusätze mit Sicherheit erkennen lassen. Besser ist es, wenn man den Balsam durch Kochen mit Schwefelkohlenstoff, in dem sich größere Anteile des Balsams

---

[25]) Siehe Linde, Apothek.-Ztg. 1920, S. 450.

lösen als in Petroläther, aufschließt und die durch Behandeln des Rückstandes des Schwefelkohlenstoffauszuges mit Petroläther erhaltene Lösung mit verdünnter Kupferacetatlösung schüttelt. Noch Zusätze von 2% Kolophonium lassen sich so eindeutig durch die Grünfärbung der Petrolätherlösung nachweisen.

Wie schon oben ausgeführt, ist der Importtolubalsam durch Sand, Holzteile, Blätter usw. verunreinigt. Besonders trifft das für den im Herbst nach der Haupternte gewonnenen Balsam zu, der meist vom Boden und den unteren Stammteilen aufgesammelt wird. Um eine zu starke Verunreinigung sowie die Benutzung von nicht filtrierten Balsamen auszuschalten, wurde der höchst zulässige Aschengehalt auf 1% fixiert.

Die neu aufgenommene Prüfung auf freie Zimtsäure, die im Tolubalsam bis zu 15% enthalten ist, beruht auf der Oxydation der Zimtsäure mit Kaliumpermanganat zu Benzaldehyd. Auf Grund von Literaturangaben ist außerdem die obere Grenze für die Verseifungszahl heraufgesetzt worden.

Teere.

Da sich in einzelnen Gegenden Deutschlands die verschiedenen Teere in der dermatologischen Praxis einer ziemlich erheblichen Anwendung erfreuen, erschien es angebracht, neben dem Holzteer auch den Birkenteer (Oleum Rusci), den Steinkohlenteer und besonders den in den wichtigsten ausländischen Pharmakopöen aufgeführten Wacholderteer (Oleum cadinum) mit in das neue Arzneibuch aufzunehmen. Da aber die Bezeichnungen „Oleum Rusci" und „Oleum cadinum" zu Mißdeutungen Anlaß geben, wurden diese Namen im Anklang an die Artikel Pix liquida und Pix Lithanthracis in Pix betulina und Pix Juniperi umgeändert und alle vier Artikel in ihren näheren Ausführungen einander angeglichen. Wenn auch kaum etwas zu den im neuen Arzneibuch angeführten Forderungen zu bemerken ist, so sei doch auf einige Unstimmigkeiten in der Literatur besonders hingewiesen.

Pix betulina (Oleum Rusci).

Verschiedentlich wird angegeben, daß Birkenteer in Wasser gebracht untersinkt, was aber bei den untersuchten Birkenteerproben nie zutraf; sämtliche vorliegenden Teere hatten eine Dichte unter 1.0, was mit den Angaben im Hager (d_{15} 0.926—0.945) sowie der Pharmacopoea Helvetica 1907 (d_{15} 0.926—1.05) übereinstimmt. Da eindeutige Grenzwerte auf Grund der in der Literatur vorhandenen Daten nicht festzusetzen waren, wurde die Dichte als auch ziemlich belanglos fortgelassen.

Sehr stark differieren auch die Angaben über die Reaktion des Teerwassers mit Eisenchloridlösung. Hager ebenso die Pharmakopöen von Japan 1907, Niederlande 1905, Österreich 1906 und Schweiz 1907 geben an, daß das Birkenteerwasser sich auf Zusatz von sehr stark verdünnter Eisenchloridlösung grün färbt, während nach den Angaben von Beckurts (Bemerkungen zum Arzneibuch-

entwurf) sowie auch nach den Befunden eigener Untersuchungen sich immer bräunlich gefärbte Flüssigkeiten bilden.

Pix Juniperi (Oleum cadinum).

Ebenso wie beim Birkenteer ist auch hier von der Aufnahme der Dichte Abstand genommen worden, weil diese großen Schwankungen unterliegt, außerdem ist auch noch nicht genügend eindeutiges Material darüber in der Literatur gesammelt. Auf Grund eigener Untersuchungen können als Grenzen für $d_{4°}^{20°}$ 0.974 bis 1.07 angegeben werden.

Zum Nachweis der Hauptverfälschungsmittels, des Fichtenteers, schlägt Pépin (siehe Schimmels Berichte, Oktober 1908, S. 66) die Kupferacetatmethode vor. Doch sind auch hierüber noch nicht genügende Erfahrungen in der Literatur zu finden. Zweckmäßig erscheint aber zur Prüfung auf Fichtenteer die Destillationsprobe. Es sieden zwischen 150—300° vom

Fichtenteer nach Pépin	15%
Wacholderteer nach Pépin	68—80%
Wacholderteer nach Schimmel (1 Probe) . . .	55%
Wacholderteer nach eigenen Untersuchungen . .	67—75%

Dementsprechend fordert die italienische Pharmakopöe 1909, daß zwischen 150—300° ca. 65% überdestillieren sollen (Niederlande 1905: zwischen 250—275° 30%). Wegen der immerhin erheblichen Unterschiede der Destillatmengen bei den beiden Teeren erscheint es ausreichend zu sein, zu fordern, daß wenigstens 50% bis 300° überdestillieren, welche Forderung leicht von guten Wacholderteeren erfüllt wird.

Die Befunde bei der Reaktion des Wacholderteerwassers mit Eisenchloridlösung (rötlichbraune bis violettbraune Färbungen) stimmen mit den Angaben der anderen Pharmakopöen überein.

Pix liquida.

Die neue Fassung des Artikels weist gegenüber der Fassung des DAB. 5 nur geringfügige redaktionelle Änderungen auf.

Bei der Nachprüfung der Reaktionen lag auch eine Probe Nadelholz-Meiler-Teer vor, die in ihrem Äußeren nicht dem entsprach, was bisher das DAB. 5 als Pix liquida bezeichnete. Besonders fehlte ihr auch fast vollkommen der ziemlich starke holzessigähnliche Geruch der in den Apotheken bisher gebräuchlichen Teere. Außerdem gab der filtrierte Petrolätherauszug der Probe mit wässeriger Kupferacetatlösung (1 + 999) geschüttelt, deutliche Grünfärbung, ebenso ließ der Ausfall der Storch-Morawskischen Reaktion mit Essigsäureanhydrid- und Schwefelsäure, zu der der Rückstand der Petrolätherausschüttelung verwendet wurde, deutlich auf Harzsäuren schließen, während die aus dem Apothekenhandel bezogenen Proben von normalem Äußeren und Geruch keinen positiven Ausfall bei beiden Harzreaktionen zeigten (vgl. damit auch die Bemerkung zur Pépinschen Reaktion im Artikel Pix Juniperi).

Pix Lithenthracis.

Das Teerwasser zeigt nicht, wie von einer Seite angegeben wird, saure Reaktion. In den meisten Fällen reagiert es neutral oder sehr schwach alkalisch, was übrigens auch die portugiesische Pharmakopöe vorsieht.

Oleum camphoratum. — Oleum camphoratum forte.

Bei der im DAB. 5 geforderten ungefähren Bestimmung des Camphergehaltes reicht das vorgeschriebene einstündige Erhitzen auf dem Wasserbade nicht zum Verdampfen des Camphers aus. Ausreichend genaue Werte wurden erhalten, wenn das Campheröl zwei Stunden, das starke Campheröl drei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt wurde.

V

137. H. Thoms und F. Unger:

Über Gehaltsbestimmungen der in das Deutsche Arzneibuch, Ausgabe 6, aufgenommenen Artikel: Cantharides, Flores Cinae, Semen Strophanthi, Tinctura Strophanthi und Phenolum liquefactum.

Cantharides.

Die Nachprüfung der von Gadamer ausgearbeiteten Cantharidinbestimmung ließ unbedingt für die Einführung dieser Methode in das Deutsche Arzneibuch eintreten. Besonders scheint die Extraktion mit Chloroform und Äther gegenüber der Extraktion mit Chloroform allein (DAB. 5) wie auch mit Benzol[1]) manche Vorzüge zu bieten. Als wichtig erwies es sich besonders, daß das Lösungsmittel nicht vollständig auf dem Wasserbade abgedampft werden soll, da dadurch das Hart- und damit Unlöslichwerden der Harze vermieden wird. Engte man das Chloroform- resp. Chloroformätherextrakt bis auf ca. 5 ccm ein und ließ man den Rest der Lösung langsam an der Luft verdampfen, so waren die Rückstände nach dem Behandeln mit Petroleumbenzin nicht ölig oder harzig. In jedem Fall wurden so ohne besondere Reinigung sofort gut kristallisierte, wenn auch grünlich gefärbte Cantharidinrückstände erhalten, die sauberer und dementsprechend leichter waren, als die nach der Vorschrift des DAB. 5 erhaltenen Rückstände. Eine wichtige Fehlerquelle in der Vorschrift des DAB. 5 war besonders darin zu suchen, daß bei dem Waschen der Kristallausscheidungen mit ammoniumcarbonathaltigem Wasser durch den Ammoncarbonatzusatz Bestandteile, die in reinem Wasser unlöslich sind, aber auch geringe Mengen Cantharidin gelöst werden. Bedenklich war aber besonders das Trocknen bei 100°, da das Cantharidin mit Wasserdämpfen flüchtig ist und auch trockenes Cantharidin bei 100° zu sublimieren beginnt. Zur Reinigung setzt man jetzt deshalb dem Petroläther geringe Mengen von absolutem Alkohol zu und trocknet im Exsikkator.

Die nach der Methode des DAB. 6 erhaltenen Rückstände sind, wie schon anfangs ausgeführt wurde, meist so sauber, daß sich eine

---

[1]) R. Eder und W. Schneiter, Schweiz. Apoth.-Ztg. 1925, Nr. 17/18.

weitere Reinigung erübrigt, auch konnte durch die in das DAB. 5 aufgenommene Reinigungsvorschrift — Lösen in Aceton und Filtrieren der Acetonlösung — niemals eine ausreichende Reinigung und damit zusammenhängend eine das Resultat wesentlich beeinflussende Gewichtsabnahme erzielt werden. Bedenklich erscheint aber auch die Reinigung des DAB. 6, die auf der Aufspaltung der Säureanhydridgruppe im Cantharidin durch Natronlauge und auf Regenerierung des Cantharidins durch Ansäuern der Lösung und Ausschütteln mit Chloroform beruht, da bei Untersuchungen von Mischungen bekannter Mengen Cantharidin mit dem Pulver nachweislich cantharidinfreier Käfer bei der Reinigung nach dieser Methode immer Substanzverluste konstatiert werden mußten. Wenig trug auch zur Reinigung der Rückstände ein nochmaliges Auflösen in Chloroform und Behandeln mit Petroleumbenzin bei, doch kommt eine derartige Reinigung nur in den seltensten Fällen in Betracht.

Die Herabsetzung der zur Untersuchung nötigen Cantharidenmenge wie auch der vorgeschriebenen Menge der Extraktionsflüssigkeiten bei dieser Methode bedeutet eine erhebliche pekuniäre Erleichterung.

Flores Cinae.

Die Einführung einer Gehaltsbestimmung erwies sich hier als unbedingt erforderlich, da Santonin zu den starkwirkenden Arzneimitteln gehört und weil der Santoningehalt je nach der Jahreszeit wechselt, besonders aber auch, da häufig Zitwerblüten, die keine Spur von Santonin enthalten, beobachtet sind.

Zur Bestimmung des Santoningehaltes wurde bisher meist die Methode von Fromme[2]), die eine Modifizierung des Katzschen Verfahrens[2]) darstellt, benutzt, bei der die Blütenknospen mit Chloroform extrahiert werden. Das in dem sehr umfangreichen Verdunstungsrückstand enthaltene Santonin wird durch Überführung in das leicht lösliche Bariumsalz und Ausschütteln des durch Salzsäure wieder regenerierten Lactons mit Chloroform gereinigt. Aus dem Rückstand der Chloroformausschüttelung gewinnt man das Santonin durch Kristallisation aus 15%igem Alkohol und bringt die so erhaltene Ausscheidung zur Wägung.

Daneben existiert noch ein Verfahren von Görlich[2]), bei dem die Blütenknospen erschöpfend mit Äther extrahiert werden. Der Rückstand des Ätherextraktes wird in verdünntem Alkohol gelöst und durch Fällung mit Bleiacetatlösung gereinigt. Aus dem Rückstand dieser alkoholischen Lösung gewinnt man dann durch Umkristallisation aus 15%igem Alkohol unter Zusatz von Kohlepulver und wenig Bleiacetat das Santonin in kristallisierter Form.

Alle diese Vorschriften sind in ihrer Ausführung recht umständlich und geben keine gut übereinstimmenden Resultate. Einen Vorzug bietet die Methode von Eder[3]), was durch die Arbeiten von Gadamer bestätigt werden konnte. Besonders werden durch Extraktion mit Benzol nach diesem Verfahren be-

---

[2]) Hager, I. 1011/12 (1925).
[3]) R. Eder und W. Schneiter, Schweiz. Apoth.-Ztg. 1925, Nr. 29/32.

deutend weniger Extraktivstoffe erhalten als bei der Behandlung mit Chloroform, so daß in den meisten Fällen bereits bei einmaligem Umkristallisieren aus 15%igem Alkohol, dem zwecks Adsorption etwas Ton zugesetzt wird, ein genügend reines Santonin zur Wägung gebracht werden kann, während beim Arbeiten nach dem Frommeschen Verfahren häufig auch nach der zweiten Reinigung die alkoholische Lösung durch Harzbestandteile verunreinigt ist, weshalb die nach dieser Methode erhaltenen Resultate meist um 0.05—0.1% höher sind als nach Eder. Da die angegebene Menge 15gewichtsprozentiger Alkohol 0.036 g Santonin in Lösung hält, ist bei allen Methoden eine Korrektur nötig, ein Übelstand, der unter Umständen geringe Schwankungen der Resultate verursachen kann, da Temperaturschwankungen und der Reinheitsgrad der einzelnen alkoholischen Lösungen die Kristallisation verschieden beeinflussen können.

Wegen dieser Löslichkeit des Santonins in 15%igem Alkohol lassen sich direkt auch nur Santoningehalte von über 0.45% ermitteln. In solchen Fällen setzt man der Droge etwa 2% Santonin hinzu und ermittelt aus dem Rückstand den wahren Gehalt durch Abzug der zugesetzten Menge. Um ein Übersättigen der alkoholischen Lösung zu vermeiden, empfiehlt es sich außerdem, besonders bei geringem Santoningehalt, die zur Kristallisation gestellte Lösung von Zeit zu Zeit leicht umzuschwenken.

Die Vorschrift des Deutschen Arzneibuchs entspricht außer geringfügigen Änderungen dieser Vorschrift von Eder. Wenn auch die ermittelten Werte nur relativ zu bewerten sind, so dürften doch die Fehlergrenzen in den Rahmen der für Gehaltsbestimmungen in den Drogen zu fordernden Genauigkeit fallen.

Als Mindestgehalt wird ein Gehalt von 2% verlangt, welche Forderung von guter Droge erfüllt wird.

Semen Strophanthi.

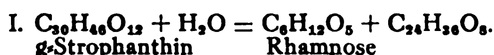
Während die Samen von Strophanthus Kombé Oliv., Str. hispidus D. C. u. a. behaart sind, lassen sich die Samen von Strophanthus gratus Franch. von den eben genannten leicht durch ihre unbehaarte feingekörnte Oberhaut unterscheiden, so daß Verwechslungen mit anderen Arten kaum zu befürchten sind. Außerdem zeichnet sich das in den Samen von Strophanthus gratus enthaltene g-Strophanthin vor anderen Strophanthinen durch seine große Kristallisationsfähigkeit aus, wodurch eine leichte Reindarstellung und gute Dosierung zu ermöglichen ist. Wegen dieser Vorzüge schreibt das DAB. 6 statt des im DAB. 5 enthaltenen Semen Strophanthi Kombé Semen Strophanthi grati vor. Wegen der starken Giftwirkung des Strophanthins erschien eine Gehaltsbestimmung und eventuelle Einstellung des Samens und besonders der aus den Samen bereiteten Tinktur erforderlich.

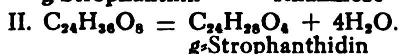
Bereits ausgearbeitet lag hier nur die Methode von Fromme[4]) vor, die sich auf die Spaltbarkeit des Strophanthins beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure in einen Zucker (Rhamnose) und das Aglucon gründet. Nach dieser Methode werden 7 g grob zerkleinerter Samen

[4]) Caesar und Loretz, Jahresberichte 1924, S. 293/95.

mit 70 g absolutem Alkohol durch einstündiges Kochen am Rückflußkühler extrahiert. Ein aliquoter Teil des Extraktes wird dann zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Petroläther übergossen, die Petrolätherlösung abgegossen, das Ungelöste in heißem Wasser gelöst und das Saponin, die von S i e b u r g isolierte Strophanthinsäure, mit Bleiessig gefällt. Das Filtrat des Bleiniederschlages wird dann mit 5 Tropfen Salzsäure angesäuert, die Mischung 2 Std. im gelinden Sieden erhalten, wobei sie bis auf 10 ccm eindunsten soll. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird hierauf mit Chloroform ausgeschüttelt, die wässerige Flüssigkeit nochmals $^1/_2$ Std. gekocht und wiederum mit Chloroform ausgeschüttelt. Sollte die wässerige Schicht noch bitteren Geschmack aufweisen, so wird das Kochen und Ausschütteln mit Chloroform wiederholt. Der Rückstand der vereinigten Chloroformauszüge wird zur Wägung gebracht.

Auf Grund der Untersuchungsergebnisse, die mit dieser Methode sowie mit auf derselben Basis modifizierten Verfahren beim Semen Strophanthi grati erhalten wurden, erscheint diese Methode wenig empfehlenswert, besonders, weil sich aus Parallelversuch mit reinem g-Strophanthin ein empirischer Umrechnungsfaktor berechnen ließ, der erheblich größer ist, als sich nach der von A r n a u d angegebenen Spaltungsformel erwarten läßt. Denn während sich nach den Formeln:





Umrechnungsfaktoren berechnen von 1.323 (Formel I) und 1.574 (Formel II), wurden bei Lehrversuchen mit reinem g-Strophanthin folgende Werte erhalten:

I. a) 0.2 g g-Strophanthin $C_{30}H_{46}O_{12}\,.\,9\,H_2O$ (entsprechend 0.1574 g wasserfreiem Strophanthin) wurden zweimal je 1½ Std. mit 30 ccm Wasser und 3 ccm $n/_1$ Salzsäure gekocht und die wässerige Flüssigkeit jedesmal mit Chloroform ausgeschüttelt.

Rückstand: 0.0624 g
0.0640 g
0.0643 g } Mittelwert: 0.0632
0.0630 g
0.0625 g

b) wie a, aber dreimal je 1½ Std. gekocht.
Rückstand: 0.0700 g

II. 0.1 g g-Strophanthin wie vor behandelt.
a) zweimal je 1½ Std. gekocht.
Rückstand: 0.0323 g
b) dreimal je 1½ Std. gekocht.
Rückstand: 0.0348 g

Unter Zugrundelegung des Mittelwertes 0.0632 berechnet sich der Faktor zur Ermittlung des Gehaltes an wasserfreiem g-Strophanthin zu 2.49, unter Zugrundelegung des Wertes 0.07 zu 2.25. In der Tabelle I sind für 18 Untersuchungen von Semen Strophanthi grati die zugehörigen Prozentgehaltwerte unter Zugrundelegung der zwei berechneten sowie der zwei durch Versuch ermittelten Faktoren aufgeführt.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, sind die Resultate sehr erheblich von der Temperatur, von der Zersetzungsdauer und besonders von der Konzentration der Salzsäure abhängig. Diese Konzentration ist aber schwer für alle Bestimmungen gleichmäßig zu erzielen, da das Auswaschen des Bleiessig-Niederschlages je nach seiner Dispersität verschieden großer Mengen Wassers bedarf. Fraglich ist auch besonders, ob die zur Wägung gelangende Substanz wirklich reines g-Strophanthidin der angegebenen Formel ist, oder ob es sich um weitergehende Zersetzungsprodukte handelt. Eine weitere Fehlerquelle scheint außerdem das Trocknen das Rückstandes bei 100 bis 105° zu bedingen, denn dieser Rückstand ist nach dem Trocknen meistenteils nicht mehr in Chloroform löslich, vermutlich also durch das Erhitzen zersetzt; außerdem variiert das Aussehen dieser Rückstände bei den verschiedenen Bestimmungen. Eine weiter sehr wichtige Fehlerquelle bei dieser Methode ist wohl darin zu suchen, daß das häufige Umfüllen und Ausschütteln leicht zu Verlusten führen kann.

Der für die Ausarbeitung einer Gehaltsbestimmung leitende Gedanke mußte sein, das Strophanthin selbst möglichst rein zu gewinnen und zur Wägung zu bringen. Da ein Ausschütteln mit einer Alkohol-Chloroform-Mischung, das bei anderen Glucosiden zum Ziele führt, ebenso auch mit Amylalkohol nicht quantitativ verläuft, mußte getrachtet werden, das Extrakt möglichst von Nebenextraktivstoffen zu befreien und aus der wässerigen Lösung das Strophanthin auf Grund seiner Schwerlöslichkeit in kaltem Wasser zu isolieren.

Auf Grund zahlreicher Vorversuche wurde deshalb eine Methode ausgearbeitet, bei der der mittelfein zerkleinerte Strophanthussamen zuerst mit Petroläther in der Kälte extrahiert wird, worauf das so von dem größten Teil des Öles befreite Samenpulver mit einer Mischung von absolutem Alkohol und Chloroform ausgezogen wird. Der Vorteil des Chloroformzusatzes sollte darin liegen, daß eine Lösung von Kohlehydraten möglichst vermieden wird. Ein aliquoter Teil dieses Chloroform-Alkohol-Extraktes wird dann fast bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand nach Zusatz geringer Mengen absoluten Alkohols mit Petroläther versetzt, um eine vollkommene Entfettung zu erreichen. Dabei fällt ein fast weißes Gemisch von g-Strophanthin, Strophanthinsäure und vermutlich auch Nebenglucosiden aus. Der anfangs flockige Niederschlag ballt sich nach einiger Zeit zusammen und klebt an den Wänden fest, worauf man die Alkohol-Petroläther-Mischung abgießt, mit Petroläther nachwäscht und den Rückstand in heißem Wasser aufnimmt. Durch Zusatz einiger Tropfen Bleiessig werden die Saponine ausgefällt; in das Filtrat der Bleifällung wird Schwefelwasserstoff zur Beseitigung des Überschusses an Bleisalz eingeleitet und die vom Bleisulfid abfiltrierte meist farblose Lösung in einer Kristallisierschale bis auf etwa 1 g eingedampft. Darauf bleibt die Kristallisierschale 24 Std. stehen, wobei das Strophanthin so gut wie quantitativ auskristallisiert. Zur Reinigung der so erhaltenen Kristallausscheidungen waren zwei Verfahren vorgeschlagen:

1. Die Kristalle sollten auf ein Tonstückchen überführt und dort durch sanftes Drücken mit einem Spatel vom anhaftenden Wasser

Tabelle I.

Strophanthinbestimmung in den Samen von Strophanthus gratus nach dem Verfahren von Fromme.

Arbeitsmethode	Rückstand	Prozentzahlen*) unter Zugrundelegung des Faktors 1.323	1.574	2.25	2.49
Nach Fromme	0.0820	2.17	2.58	3.69	4.08
	0.0806	2.13	2.54	3.63	4.01
Samen erst mit Petroläther extrahiert, sonst nach Fromme	0.0802	2.12	2 52	3.61	3.99
wie vor, aber Spaltung bei 70° mit 2 ccm $n/_1$ Salzsäure	0.0007	0.019	0.022	0.032	0.035
wie vor, aber Spaltung durch einstündiges Kochen mit 2 ccm $n/_1$ Salzsäure	0.0322	0.85	1.01	1.45	1.60
	0.0342	0.91	1.08	1.54	1.70
	0.0264	0.7	0.83	1.19	1.32
	0.0302	0.8	0.95	1.36	1.50
	0.0289	0.77	0.91	1.30	1.44
wie vor, aber Spaltung durch zweimal $1^1/_2$stündiges Kochen mit 2 ccm $n/_1$ Salzsäure	0.0332	0.88	1.05	1.49	1.65
	0.0334	0.88	1.05	1.50	1.66
wie vor, aber Spaltung durch $1^1/_2$stündiges, dann $^1/_2$stündiges Kochen mit 2 ccm $n/_1$ Salzsäure	0.0600	1.59	1.89	2.70	2.99
	0.0555	1,47	1.75	2.5	2.76
	0.0535	1.42	1.68	2.41	2.66
wie vor, aber Spaltung durch zweimal $1^1/_2$stündiges Kochen mit 3 ccm $n/_1$ Salzsäure	0.0831	2.2	2.62	3.74	4.14
	0.0728	1.93	2.29	3.28	3.63
	0 0468	1.24	1.47	2.11	2.33
	0.0740	1.96	2.33	3.33	3.69

*) Prozentzahlen an wasserfreiem Strophanthin.

Die betreffende Droge enthielt, nach dem Verfahren des DAB. 6 sowie nach der titrimetrischen Methode geprüft, 5.2 bis 5.4% wasserfreies g-Strophanthin. Bei der pharmakologischen Prüfung wurde ein Gehalt von 5.02 bis 5.25% wasserfreien Strophanthins ermittelt.

befreit werden, worauf man die Kristallisierschale mit wenigen Tropfen Wasser ausspült und mit dieser Waschflüssigkeit die Strophanthinkristalle auf dem Tonstück übergießt. Nach dem Trocknen an der Luft bringt man die Kristalle in die Schale zurück und wägt nach 1stündigem Trocknen bei 100°.

2. Nach der zweiten Methode spült man die ausgeschiedenen Kristalle in der Schale einmal mit 1 ccm, dann noch zweimal mit je 0.5 ccm Wasser ab und trocknet den so gesäuberten Rückstand bei 100°.

Den hierzu notwendigen Schwefelwasserstoff kann man sich leicht folgendermaßen herstellen: Man versieht ein Gläschen mit einem doppelt durchbohrten Stopfen, durch dessen eine Öffnung ein Gasentwicklungsrohr führt, während die andere mit einem Scheidetrichter versehen ist. Das Gläschen füllt man mit verdünnter Schwefelsäure und läßt durch den Scheidetrichter tropfenweise eine konzentrierte Natriumsulfidlösung zufließen. Der entweichende Schwefelwasserstoff bedarf keiner besonderen Reinigung.

Da die oben ausgeführte Bestimmungsmethode ziemlich umständlich und zeitraubend erschien, wurde versucht, den Analysengang so zu vereinfachen, daß zur Ausführung der Analyse eine wesentlich kürzere Arbeitsdauer ausreicht.

Auf Grund dahingehender Versuche kann die anfangs geforderte Behandlung mit Petroläther fortgelassen werden, da, wie Vergleichsversuche ergeben haben, eine vorherige Fettextraktion ohne Einfluß auf das Endresultat ist. Außerdem ist auch bei der groben Zerkleinerung der Samen auf dem angegebenen Wege nur eine unvollkommene Fettextraktion zu erzielen. Zu berücksichtigen ist aber dabei, daß bei der nachfolgenden Extraktion mit Alkohol Öl in Lösung geht, also die Lösung an Gewicht zunimmt, was bei der Abmessung des aliquoten Teiles berücksichtigt werden mußte. Ebensowenig wird der Befund dadurch beeinflußt, daß man an Stelle der Alkohol-Chloroform-Mischung absoluten Alkohol allein anwendet. Es gehen im Gegenteil bei Anwendung der Alkohol-Chloroform-Mischung mehr Extraktivstoffe in Lösung als beim Arbeiten mit absolutem Alkohol.

Die Ausfällung des Alkoholextraktes mit Petroläther geht nicht ohne Schwierigkeit vor sich, birgt außerdem auch Fehlerquellen in sich. Bei Ausfällungsversuchen an Lösungen von g-Strophanthin in absolutem Alkohol auch mit Petroläthermengen, die im Verhältnis bedeutend größer waren als die geforderten Mengen, wurde so immer gefunden, daß etwa 2—4% der angewandten Strophanthinmenge in Lösung bleiben, eine ähnliche Beobachtung wurde auch bei der Fällung des Alkoholextraktes im Laufe der quantitativen Bestimmung gemacht. So gaben die von den am Boden haftenden Ausscheidungen abgegossenen Alkohol-Petroläther-Lösungen, mit Petroläther versetzt, immer Trübungen, schieden sogar bei längerem Stehen geringe Mengen kristallisierten Strophanthins ab. Außerdem wurde aber besonders bei sauberstem Arbeiten gefunden, daß die durch Versetzen der absolut-alkoholischen Lösung des Extraktes mit Petroläther erhaltene Fällung erst nach längerer Zeit, manchmal nach über 48 Std., am Boden haftete, bei ungenauerem Arbeiten nach 3—4 Std. Ein vollständiges Haften läßt sich nach kurzer Zeit, etwa 1/2 Std.

erzielen, wenn man zwei Tropfen verdünnten Weingeist zu der Mischung gibt. Da aber diese Verluste vollkommen innerhalb der durch die Arbeitsmethodik bedingten Fehlergrenzen liegen, andererseits aber bei der Durchführung der Bestimmung mit Petrolätherfällung gewöhnlich sauberere Kristalle erhalten werden, als wenn man den Rückstand des Alkoholextraktes mit Wasser aufnimmt und diese wässerige Lösung sofort weiterverarbeitet, so erschien es empfehlenswert, diese Petrolätherfällung beizubehalten. Außerdem sind auch beim Fortlassen der Petrolätherfällung häufig Schwierigkeiten bei der Filtration der Bleiessigfällung beobachtet worden.

Bei der folgenden Fällung des überschüssigen Bleies erwies es sich als wichtig, nach dem Einleiten von Schwefelwasserstoff die Lösung vor dem Filtrieren wenigstens 2 Std. auf dem siedenden Wasserbad zu erwärmen, um eine vollständige Ausfällung des anfangs teilweise kolloidal gelösten Bleisulfids zu erzielen und damit eine etwaige nochmalige Filtration des beim Eindampfen sich ausscheidenden Bleisulfids zu vermeiden.

Außerdem empfiehlt es sich, die vom Bleisulfid abfiltrierte Lösung nur bis auf 2—2.5 g einzudampfen, da beim Eindampfen auf 1 g das Strophanthin schneller auskristallisiert und dann in kleinen, leichter herauswaschbaren Kristallen herauskommt, wodurch zu niedrige Werte erzielt werden, teilweise aber auch die Kristalle dabei fester die Nebenbestandteile einschließen, die sich dann schwer auswaschen lassen und so mitgewogen werden, wodurch zu hohe Werte vorgetäuscht werden. Beim Eindampfen auf 2—2.5 g erhält man dagegen große, leicht und ohne erheblichen Verlust abwaschbare Kristalle.

Die größte Fehlerquelle des gravimetrischen Verfahrens liegt nach den darüber angestellten Versuchen in der Reinigung der so erhaltenen Kristallrückstände. Mit den größten Verlusten war das Reinigen durch Aufstreichen auf den Tonteller verbunden, weshalb damit durchweg erheblich niedrigere Werte gefunden wurden. Besser erwies sich die Methode 2, unter Berücksichtigung der obengenannten Abdampfgrenze und unter der Voraussetzung, daß die eingedampfte Lösung und die Kristalle fast farblos waren, was sich bei vorschriftsmäßigem Arbeiten leicht erzielen läßt. Natürlich werden bei dem Waschen mit Wasser geringe Mengen Strophanthin gelöst, was sich besonders an heißen Tagen bemerkbar macht. So wurde bei einer Innentemperatur von 27—28° bei Ausführung einer Bestimmung ein um 1% niedrigerer Wert erhalten als bei der Untersuchung derselben Probe bei einer Zimmertemperatur von ca. 17°, was ja bei der mit der Temperatur steigenden Löslichkeit des Strophanthins in Wasser verständlich ist. Wichtig ist natürlich, daß zum Auswaschen nicht mehr als die angegebene Menge Wasser verwendet wird.

Weiter ist zu bemerken, daß bei einstündigem Trocknen des Strophanthins bei 100° nicht das gesamte Kristallwasser — g-Strophanthin kristallisiert mit 9 H_2O — entfernt wird, was sich erst ungefähr bei mehr als fünfstündigem Trocknen bei dieser Temperatur erreichen läßt (s. Tabelle II).

Es empfahl sich deshalb, die erhaltenen Rückstände zwei Stunden bei 105—110° zu trocknen. Dasselbe kommt selbstverständlich auch

für das g-Strophanthin (Artikel Strophanthinum) in Betracht, wo sich übrigens bei der Bestimmung des vorschriftsmäßigen Wassergehaltes die Fixierung einer oberen und unteren Grenze notwendig erwies, da g-Strophanthin nach den Angaben von Arnaud[5]) je nach den Kristallisationsbedingungen mit 3, 4 und 9. Mol. Wasser kristallisiert.

Tabelle II.

Trocknung des g-Strophanthins.

(Untersucht wurde das im Handel befindliche g-Strophanthin der Chemischen Fabrik Güstrow.)

A. Trocknung bei 100°.

1. Gepulvert:			
	1.7394 g verloren nach	1 Stunde	19.21 %
	„	2 Stunden	20.19 %
	„	3 „	20.31 %
	„	4 „	20.38 %
	„	5 „	20.41 %
2. Gepulvert:			
	1.4316 g verloren nach	1 Stunde	19.91 %
	„	2 Stunden	20.27 %
	„	3 „	20.30 %
	„	4 „	20.35 %
	„	5 „	20.40 %
3. Nicht gepulvert:			
	2.0015 g verloren nach	1 Stunde	18.44 %

B. Trocknung bei 130°.

1. Nicht gepulvert:			
	2.3202 g verloren nach	5 Stunden	20.64 %
	„	10 „	20.65 %
	„	15 „	20.67 %
2. Nicht gepulvert:			
	2.1628 g verloren nach	5 Stunden	20.69 %
	„	10 „	20.69 %
3. Gepulvert:			
	2.0277 g verloren nach	1 Stunde	20.68 %

$C_{30}H_{46}O_{12}$. $9H_2O$. Berechnet 21.32% H_2O.
$C_{30}H_{46}O_{12}$. $8H_2O$. Berechnet 19.41% H_2O.

Unter Berücksichtigung dieser Erfahrungen wurde in gemeinsamer Arbeit mit J. Gadamer die in das Deutsche Arzneibuch aufgenommene gravimetrische Methode ausgearbeitet, die bei der Untersuchung der vorliegenden Samen Analysendaten ergab, die mit denen der pharmakologischen Untersuchung fast völlig übereinstimmten. Noch besser stimmten die Resultate mit der pharmakologischen Prüfung überein, wenn größere Mengen der Droge (10 g und 40 g; zur Bestimmung kommen bei der Methode des DAB. 6: 5 g) vollständig extrahiert wurden und die Strophanthinmenge in dem so erhaltenen Extrakt bestimmt wurde. Bei dieser erschöpfenden Extraktion gehen aber mehr Extraktivstoffe in Lösung, so daß es hier unmöglich ist, einigermaßen farblose Lösungen zu erhalten.

---

[5]) C. r. **126**, 346 ff. (1898).

Da die gravimetrische Methode trotz vieler dahin gehender Versuche nicht derartig modifiziert werden konnte, daß zu ihrer Ausführung eine wesentlich kürzere Arbeitsdauer ausreicht, wurde anläßlich der Bearbeitung dieses Artikels versucht, auf titrimetrischem Wege diese Bestimmung durchzuführen. Besonders erschien aber eine derartige Methode empfehlenswert, weil hier die Möglichkeit bestand, außer dem auf Grund seiner Schwerlöslichkeit in Wasser leicht bestimmbaren g-Strophanthin auch die von verschiedenen Autoren erwähnten, nicht näher identifizierten Nebenglucoside zu bestimmen. Die diesbezüglich weitergeführten Versuche haben dann auch zu einer titrimetrischen Gehaltsbestimmung geführt, deren Ergebnis in einigen Fällen mit denen der pharmakologischen und gravimetrischen Prüfung übereinstimmt. Bei einer letzthin untersuchten Probe war aber der titrimetrische Wert fast doppelt so hoch wie der gravimetrische, auch enthielt das zuletzt erhaltene Waschwasser erhebliche Mengen mit Säure spaltbaren Glucosides. Da die bisherigen pharmakologischen Untersuchungen im Vergleich mit den titrimetrischen Ergebnissen zur Zeit noch kein absolut klares Bild von der toxischen Wirkung dieser Nebenglucoside geben, soll erst nach Klärung dieser Fragen in einer demnächst erscheinenden Arbeit über diese titrimetrische Gehaltsbestimmung berichtet werden.

Tinctura Strophanthi.

Wie schon beim Artikel Semen Strophanthi ausgeführt wurde, erwies sich wegen der starken Giftwirkung des Strophanthins eine Einstellung der Tinktur und damit auch eine Gehaltsbestimmung als unbedingt erforderlich. Diese Wertprüfung wurde der beim Artikel Semen Strophanthi angegebenen Methode angeglichen. Als nicht erforderlich erwies sich hier die Einschaltung der Petrolätherfällung, da jetzt die Tinktur aus vorher im Perkolator mit Petroleumbenzin entfetteten Samen hergestellt werden soll. Außerdem erwies sich auch die Petrolätherfällung hier als nicht besonders zweckmäßig, da der beim Eindampfen der Tinktur erhaltene Rückstand sich nur schwer und unvollkommen wieder in absolutem Alkohol löst, also ölige, von diesen ungelösten Teilen eingehüllte Bestandteile nicht mit dem Petroläther in Berührung kommen würden. Man dampft deshalb bei der Bestimmung 50 g der Tinktur auf 5 g ein, um den Alkohol vollkommen zu vertreiben, nimmt den Rückstand mit heißem Wasser auf und verarbeitet die Lösung nach der Bleiessigfällung in derselben Weise weiter, wie es bei dem Artikel Semen Strophanthi angegeben ist. Bei der Fällung der Saponine muß hierbei natürlich eine größere Menge Bleiessig angewandt werden, da bei der erschöpfenden Extraktion, zumal bei Verwendung von verdünntem Alkohol, größere Mengen der Saponine in Lösung gehen. Ebenso war auch wegen dieser erschöpfenden Extraktion der Strophanthingehalt ein höherer, worauf schon beim Artikel Semen Strophanthi hingewiesen wurde. Interessant war hier eine vergleichende Untersuchung von aus derselben Droge unter Verwendung von 70%igem, 90%igem und absolutem Alkohol bereiteten Tinkturen, und zwar konnte festgestellt werden, daß mit fallender Alkoholkonzentration die Färbung der Lösung, der

Gehalt der Tinktur an Strophanthin (s. Tabelle) und die Menge der mit Bleiessig fällbaren Bestandteile zunimmt, was durch die pharmakologischen Untersuchungen bestätigt wurde.

	Nach DAB. 5 bereitete Tinktur %	Aus entfettetem Samen mit 70%igem Alkohol bereitete Tinktur %	Aus entfettetem Samen mit 90%igem Alkohol bereitete Tinktur %	Aus entfettetem Samen mit absolutem Alkohol bereitete Tinktur %
Aus 50 g Tinktur ohne Petrolätherfällung	0.682	0.650	0.495	0.330
	0.695	0.698	0.458	0.285
Aus 33 g Tinktur ohne Petrolätherfällung	0.661	0.613	0.466	0.274
Aus 50 g Tinktur mit Petrolätherfällung	—	—	0.508	0.287

Darauf hingewiesen sei aber, daß, während bei der Bestimmung des Strophanthingehalts in den mit absolutem wie mit 90%igem Alkohol bereiteten Tinkturen, ebenso wie bei der Gehaltsbestimmung im Semen Strophanthi, am Schluß des Verfahrens fast farblose Lösungen und Kristallrückstände erhalten wurden, bei den mit 70%igem Alkohol bereiteten Tinkturen diese Lösungen gelb gefärbt waren, weswegen es hier einerseits schwieriger ist, durch Waschen mit der angegebenen geringen Menge Wasser genügend saubere Kristalle zu erhalten, andererseits es aber zu befürchten ist, daß aus der größere Mengen Extraktivstoffe enthaltenden Lösung nicht die gesamte Menge des Strophanthins auskristallisiert, wie es bei sirupösen Lösungen der Fall sein kann. Die bessere Extraktion des vorhandenen Strophanthins mit 70%igem Alkohol sprach jedoch für die Verwendung dieses Alkohols bei der Tinkturbereitung.

Phenolum liquefactum.

Zur Prüfung des verflüssigten Phenols auf einen ausreichenden Phenolgehalt sowie auf Anwesenheit von Kresolen wurde an Stelle der Kaliumbromat-Bromid-Methode, die auf der Bildung von Tribromphenolbrom resp. Tribromphenol beruht, die leicht ausführbare und ausreichend genaue Reinheitsprüfung des DAB. 4 wieder aufgenommen, die sich auf die Fähigkeit des Phenols zur Bildung von Hydraten mit verschiedenem Wassergehalt gründet. Die im Phenolum liquefactum vorliegende Verbindung entspricht ungefähr der Formel $C_6H_5OH + {}^1/_2H_2O$. Mit der Bildung des Hydrates $C_6H_5OH + 2\,H_2O$, dessen Wassergehalt ungefähr der Mischung von 10 ccm verflüssigtem Phenol und 2.3 ccm Wasser entspricht, scheint die Fähigkeit des Phenols, Wasser bei gewöhnlicher Temperatur chemisch zu binden, erschöpft zu sein, denn wird mehr Wasser hinzugesetzt, so klärt sich die Flüssigkeit nicht mehr. Enthält deshalb ein verflüssigtes

Phenol zuviel Wasser, so entsteht auf weiteren Zusatz von 2.3 ccm Wasser eine trübe Mischung.

Mit dem eben Gesagten ist aber nicht die Forderung des DAB. 4 in Einklang zu bringen, daß die klare Mischung von 10 ccm verflüssigtem Phenol und 2.3 ccm Wasser auf weiteren Zusatz von 135—140 ccm Wasser eine klare Lösung geben soll. So ließ sich auch mit aus reinstem, frisch destilliertem Phenol bereitetem Phenolum liquefactum bei Zugabe von sogar 200 ccm Wasser nur eine opaleszierende Lösung erhalten. Dagegen wurde aber beobachtet, daß bei frisch destilliertem Phenol wie auch bei gebräuchlicher DAB. 5-Ware eine merkliche Aufhellung der Mischung nach Zugabe von ungefähr 113—114 ccm Wasser eintritt, weshalb auch die Vorschrift des DAB. 4 entsprechend geändert wurde und jetzt verlangt wird, daß die trübe Mischung von 10 ccm verflüssigtem Phenol und 2.8 ccm Wasser auf Zusatz von 115 ccm Wasser höchstens opalisierend getrübt sein darf. Bei Kresolzusätzen, auch von 1%, wiesen die Mischungen immer eine Trübung auf.

VI

138. F. Stadlmayr:

Erläuterungen zur Prüfung einiger Arzneimittel.

Acidum acetylosalicylicum.

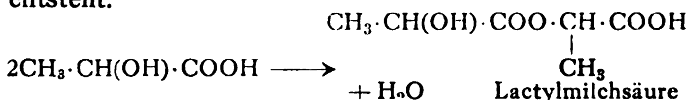
Da der Schmelzpunkt der Acetylsalicylsäure abhängig ist von der Schnelligkeit, mit der erhitzt wird, und die Acetylsalicylsäure beim Erhitzen eine mehr oder weniger weitgehende Zersetzung erleidet, schreibt das Arzneibuch nunmehr genau vor, wie erhitzt werden soll. Zunächst wird das Bad vor dem Hineinbringen des Schmelzpunktröhrchens auf etwa 125° und dann mit so großer Flamme weiter erhitzt, daß zur Steigerung der Temperatur um je 1° höchstens 10 bis 15 Sekunden erforderlich sind. Verfährt man auf diese Weise, dann soll der Schmelzpunkt nicht unter 135° (bisher: etwa 135°) liegen.

Die Prüfung auf nicht acetylierte Salicylsäure mit Eisenchloridlösung wurde abgeschwächt. Eine sehr schwache Violettfärbung, die unmittelbar nach dem Hinzufügen der Eisenchloridlösung eintritt, ist nunmehr zulässig. Die Probe ist außerordentlich empfindlich, auch die besten Handelssorten zeigen einen ganz geringen violetten Schein. Da Acetylsalicylsäure in wässeriger Lösung schon nach kurzer Zeit in geringer Menge hydrolysiert wird, so darf eine intensivere Violettfärbung nur dann Anlaß zur Beanstandung sein, wenn diese unmittelbar nach dem Zusatz der Eisenchoridlösung erfolgt. Neu aufgenommen wurde eine Prüfung auf verdeckte Salicylsäure. Bekanntlich wird das Eintreten der Eisenchloridreaktion durch die Gegenwart von Wein-, Citronen- oder Oxalsäure verhindert (Pharm. Zentralhalle, 62. Jahrg., S. 607 [1921]). Das Arzneibuch läßt daher 2 g Acetylsalicylsäure mit 5 ccm einer Mischung aus gleichen Raumteilen Äther und Petroläther ausschütteln, filtrieren, das Filtrat verdunsten, den Verdunstungsrückstand mit 5 ccm Wasser ausziehen und das Filtrat mit

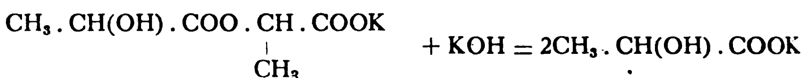
verdünnter Eisenchloridlösung prüfen. Zum Ausschütteln der Acetylsalicylsäure wird eine Mischung von Äther und Petroläther verwendet, da Citronensäure in Äther löslich ist.

Acidum lacticum.

Die Angabe über den Gehalt wurde geändert; sie lautet nunmehr: Gehalt annähernd 90% Gesamtsäure, davon etwa 72% freie Säure, berechnet als Milchsäure. Das Präparat des Arzneibuches enthält neben Milchsäure $CH_3 . CH(OH) . COOH$ beträchtliche Mengen (bis zu 30%) Lactylmilchsäure, auch Dimilchsäure genannt, die beim Konzentrieren der Milchsäure infolge Anhydridbildung entsteht.



Nach dem vom Arzneibuch vorgeschriebenen Verfahren zur Gehaltsbestimmung werden zunächst die freien Säuren, Milchsäure und Lactylmilchsäure, mit $n/_1$ Kalilauge titriert. Hierauf wird nach Zusatz von weiteren 5 ccm $n/_1$ Kalilauge auf dem Wasserbade erwärmt, wobei die Lactylmilchsäure in Milchsäure gespalten wird.



Die nun folgende Titration mit $n/_1$ Salzsäure ergibt den Verbrauch an $n/_1$ Kalilauge, der zur Neutralisation der aus der Lactylmilchsäure abgespaltenen Milchsäure erforderlich ist. Wie aus der vorstehenden Gleichung ersichtlich, wird die gleiche Menge Kalilauge auch bei der Titration der freien Säuren zur Neutralisation der Lactylmilchsäure verbraucht. Aus den Ergebnissen dieser beiden Titrationen lassen sich demnach der Gehalt an freien Säuren, an Gesamtsäure, an Lactylmilchsäure und Milchsäure berechnen. Das Arzneibuch läßt ferner, um die durch eventuelle Aufnahme von Kohlendioxyd beim Erwärmen mit einem Überschuß von $n/_1$ Kalilauge etwa entstehende Ungenauigkeit zu vermeiden, nach Zusatz von 2 ccm $n/_1$ Salzsäure auf dem Wasserbade erwärmen und den Säureüberschuß zurücktitrieren.

Einige Änderungen weisen die Prüfungsvorschriften auf. Die Prüfung auf Weinsäure erfolgt in weingeistiger Lösung (1 + 9) mit Kaliumacetatlösung, die auf Oxalsäure in der mit Ammoniakflüssigkeit schwach übersättigten, wässerigen Lösung (1 + 9) mit Calciumchloridlösung. Für die Prüfung auf Zucker mit Schwefelsäure wird vorgeschrieben, daß sowohl die Milchsäure wie die Schwefelsäure vor dem Schichten auf etwa 5° abzukühlen sind; außerdem ist eine schwach gelbliche Zone an der Berührungsfläche der beiden Säuren zulässig. Eine genauere Fassung erhielt die Prüfung auf Mannit und Glycerin. Läßt man 1 ccm Milchsäure in 2 ccm Äther eintropfen, so trübt sich der Äther nach dem Zusatz von 2 bis 3 Tropfen, wird aber nach weiterem Zusatz von Milchsäure wieder vollkommen klar; die eingetretene Trübung muß spätestens nach dem Zusatz des

zehnten Tropfens verschwunden sein und bei weiterem Zutropfen muß die Mischung klar bleiben.

Aether pro narcosi.

Neben der Prüfung auf Wasserstoffsuperoxyd und Äthylperoxyd mit Kaliumjodidlösung, die eine Beobachtungszeit von 3 Stunden erfordert, wurde die Prüfung mit dem Jorissenschen Reagens, die an Empfindlichkeit der Kaliumjodidprobe keineswegs nachsteht, jedoch eine sofortige Beurteilung des Äthers ermöglicht, aufgenommen. Werden 10 ccm Narkoseäther mit 2 ccm Vanadin-Schwefelsäure geschüttelt, so darf sich diese weder rosarot noch blutrot färben. Nach Wischo und Zechner (Pharm. Monatsh., V. Jahrg., S. 133 [1924]) gibt Äther, der 0.01% Wasserstoffsuperoxyd enthält, eine orangerote Färbung; bei einem Gehalt von nur 0.001% färbt sich das Reagens orange. Neu aufgenommen wurde die Prüfung auf Aceton mit dem Légalschen Reagens. Werden 20 ccm Narkoseäther mit 5 ccm Wasser kräftig durchgeschüttelt, und wird das Wasser nach dem Trennen vom Äther mit 1 ccm Natronlauge und 5 Tropfen Nitroprussidnatriumlösung versetzt und sodann sofort mit 1.5 ccm verdünnter Essigsäure angesäuert, so darf die Flüssigkeit keine rötliche oder violette Färbung annehmen. Neu ist auch die Vorschrift, daß die zum Verschließen der Flaschen verwendeten Korke mit Stanniol zu unterlegen sind, um ein Auslaugen der Korke durch den Äther zu vermeiden. Das Stanniol ist vorher mit absolutem Alkohol von einer etwa anhaftenden Fettschicht zu reinigen.

Barium sulfuricum.

Das Bariumsulfat, welches als Kontrastmittel bei der Röntgendurchleuchtung des menschlichen Körpers große Verwendung gefunden hat. wurde neu aufgenommen. Bemerkt wird. daß nur das auf dem Wege der Fällung gewonnene Präparat zulässig ist. Die Identität des Präparates wird durch Kochen mit Sodalösung in der Weise festgestellt, daß einmal im Filtrat des Reaktionsgemenges die Schwefelsäure nach Übersättigen mit Salzsäure durch Bariumnitratlösung, andererseits nach mehrfachem Auswaschen des Filterinhaltes das teilweise gebildete Bariumcarbonat in Salzsäure gelöst und in der erhaltenen Lösung das Barium durch Zugabe von Schwefelsäure nachgewiesen wird.

Die wichtigste Prüfung, der dieses Präparat unbedingt entsprechen muß, ist die auf lösliche Bariumsalze und Bariumcarbonat. Zu dieser Prüfung wird das schwefelsaure Barium mit Essigsäure und Wasser zum Sieden erhitzt und der abfiltrierte essigsaure Auszug mit Schwefelsäure auf in Lösung gegangenes Barium untersucht. Die Beobachtung ist auf 1 Std. festgesetzt. Für diese Prüfung wurde Essigsäure vorgeschrieben, weil das gefällte Bariumsulfat in heißer Salzsäure in Spuren löslich ist, wodurch das Vorhandensein von löslichen Bariumsalzen vorgetäuscht werden kann. Bariumsulfat muß frei sein von Sulfiden und Schwermetallsalzen, z. B. von Schwefelzink, das in Präparaten des Handels angetroffen worden ist. Erhitzt man 10 g Bariumsulfat mit 30 ccm Wasser und 20 ccm Salzsäure in einem Kölbchen, dessen Öffnung mit einem mit Bleiacetatlösung angefeuch-

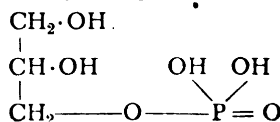
teten Streifen Filtrierpapier bedeckt ist, allmählich bis zum Sieden, so darf das Papier nicht dunkel gefärbt werden. Wird die Flüssigkeit sodann filtriert, nach Zusatz von einigen Tropfen Salpetersäure zum Sieden erhitzt, um etwa vorhandenes Ferrosalz zu oxydieren, dann mit Ammoniakflüssigkeit bis zur alkalischen Reaktion versetzt und, falls eine Abscheidung (Eisenhydroxyd) eingetreten ist, filtriert, so darf nach Zusatz von drei Tropfen Natriumsulfidlösung keine Dunkelfärbung, Trübung oder Abscheidung eintreten. Ein durch Kochen von Bariumsulfat mit Salpetersäure hergestellter, nach dem Erkalten abfiltrierter Auszug dient teilweise zur Prüfung auf Phosphorsäure mittels Ammonmolybdatlösung, mit der innerhalb einer Stunde kein gelber Niederschlag entstehen darf, teilweise zum Nachweis von vorhandenen Chloriden. Ein Teil des durch Kochen von 2 g Bariumsulfat mit 10 ccm Salpetersäure hergestellten Auszuges darf nach dem Verdünnen mit dem gleichen Volumen Wasser durch Silbernitratlösung nicht mehr als opalisierend getrübt werden. Der Nachweis von Sulfiten wird mit Kaliumpermanganatlösung geführt. Ein Gemisch von 1 g Bariumsulfat, 10 ccm Wasser, 1 ccm verdünnter Schwefelsäure und 2 Tropfen Kaliumpermanganatlösung soll innerhalb 10 Min. nicht entfärbt werden. Arsenverbindungen werden durch eine bei viertelstündigem Erwärmen von 2 g Bariumsulfat mit 5 ccm Natriumhypophosphitlösung auf dem Wasserbade eintretende Dunkelfärbung erkannt.

Für die Brauchbarkeit des Bariumsulfats als Kontrastmittel bei Röntgendurchleuchtungen ist auch dessen physikalische Beschaffenheit von großer Bedeutung. Präparate von hohem spezifischen Gewicht, die infolgedessen in wässerigen Aufschwemmungen nicht genügend lang suspendiert bleiben und rasch sedimentieren, sind für den angegebenen Zweck ungeeignet. Deshalb schreibt das Arzneibuch vor, daß 5 g Bariumsulfat in einem Glasstöpselzylinder von 50 ccm Inhalt und einer Skalenlänge von 14 cm mit Wasser bis zum Teilstrich 50 ccm aufgefüllt, 1 Min. lang geschüttelt und hierauf der Ruhe überlassen, innerhalb 15 Min. nicht unter die Marke 15 ccm sinken dürfen.

Bemerkenswert ist noch die Bestimmung des Arzneibuches, daß im Falle in der ärztlichen Verordnung das Wort sulfuricum abgekürzt (sulf., sulfur.) ist, stets Barium sulfuricum abzugeben ist. Dadurch soll eine irrtümliche Abgabe des giftigen Barium sulfuratum (Bariumsulfid) vermieden werden. Bekanntlich sind infolge von derartigen Unklarheiten Todesfälle bereits vorgekommen.

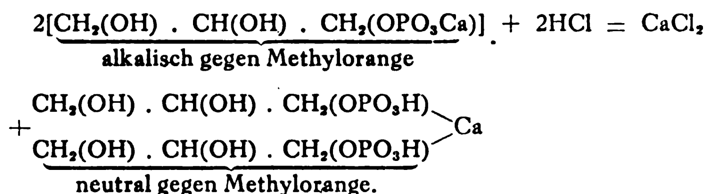
Calcium glycerinophosphoricum.

Das Calciumsalz der Glycerinphosphorsäure



mit einem Gehalt von mindestens 84 % wasserfreiem Salz wurde neu aufgenommen. Die Gehaltsbestimmung erfolgt auf titrimetrischem

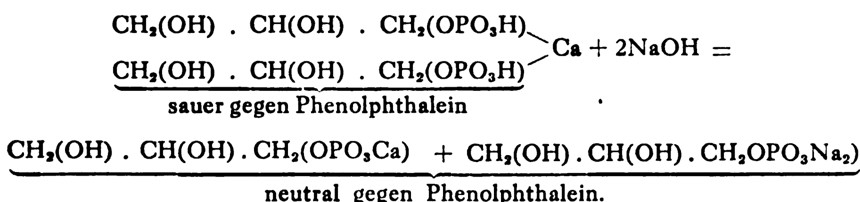
Wege. Die Lösung von 1 g glycerinphosphorsaurem Calcium in 50 ccm Wasser wird zunächst unter Anwendung von Methylorange als Indikator mit Normal-Salzsäure titriert, wobei das sekundäre Salz in das primäre übergeht.



$$2[\underbrace{CH_2(OH) . CH(OH) . CH_2(OPO_3Ca)]}_{\text{alkalisch gegen Methylorange}} + 2HCl = CaCl_2$$

$$+ \underbrace{\begin{matrix} CH_2(OH) . CH(OH) . CH_2(OPO_3H) \\ CH_2(OH) . CH(OH) . CH_2(OPO_3H) \end{matrix} > Ca}_{\text{neutral gegen Methylorange.}}$$

Fügt man nun zu der gegen Methylorange neutralen Lösung Phenolphthaleinlösung und titriert mit Normal-Kalilauge bis zum Eintritt der Rotfärbung, dann findet die Rückverwandlung des primären Salzes in das sekundäre Salz statt.



$$\underbrace{\begin{matrix} CH_2(OH) . CH(OH) . CH_2(OPO_3H) \\ CH_2(OH) . CH(OH) . CH_2(OPO_3H) \end{matrix} > Ca}_{\text{sauer gegen Phenolphthalein}} + 2NaOH =$$

$$\underbrace{CH_2(OH) . CH(OH) . CH_2(OPO_3Ca) + CH_2(OH) . CH(OH) . CH_2OPO_3Na_2)}_{\text{neutral gegen Phenolphthalein.}}$$

Wie aus den beiden Gleichungen zu ersehen ist, müssen die verbrauchten Mengen Normal-Salzsäure und Normal-Kalilauge gleich sein.

Carbo medicinalis.

Die mit hochaktiver Kohle erzielten günstigen Heilerfolge gaben Veranlassung, medizinische Kohle in das neue Arzneibuch aufzunehmen. Das Arzneibuch gibt nicht an, aus welchem Material die medizinische Kohle hergestellt werden soll, und demnach sind sowohl Kohlen aus pflanzlichen wie auch aus animalischen Stoffen zulässig.

Zur Prüfung der Kohle läßt das Arzneibuch zunächst durch Kochen von 3 g medizinischer Kohle mit 60 ccm Wasser einen Auszug herstellen, der die wasserlöslichen Bestandteile enthält. Das resultierende Filtrat soll farblos sein und neutral reagieren. Eine Färbung des Auszuges würde organische Stoffe, die der Verkohlung entgangen sind, eine alkalische oder saure Reaktion unvollständig ausgewaschene Aktivierungsmittel bzw. eine zum Ausziehen der Rohkohle benutzte Säure anzeigen. Das in obiger Operation erhaltene Filtrat wird weiter benutzt zum Nachweise von Sulfaten und Chloriden, die in bestimmten Grenzen zugelassen sind, weiterhin von Nitraten, deren Anwesenheit nicht gestattet ist. Der Abdampfrückstand des Wasserauszuges darf 1%, berechnet auf die Kohle, nicht übersteigen. Durch Kochen von 0.5 g medizinischer Kohle, 20 ccm Wasser und 5 ccm Salzsäure werden die säurelöslichen Anteile

ausgezogen. Dabei würde sich die Anwesenheit von Sulfiden durch Bräunung von Bleiacetatpapier, die durch den mit Dämpfen entweichenden Schwefelwasserstoff bewirkt wird, zu erkennen geben. Der filtrierte salzsaure Auszug wird auf Eisen-, Aluminium- und Calciumsalze, die in geringen Mengen zugelassen werden, und ferner auf Kupfersalze geprüft, die jedoch nicht nachweisbar sein dürfen. Die Kohle darf bis 2.5% in Salzsäure lösliche Bestandteile enthalten, die durch Eindampfen eines salzsauren Auszuges und Trocknen bei 110° quantitativ ermittelt werden.

Zum Nachweis unvollständiger Verkohlung werden 0.25 g medizinische Kohle mit 10 ccm Natronlauge gekocht; teerartige Verbindungen erteilen dem Filtrat eine Färbung. Schließlich wird noch auf Cyanverbindungen geprüft. An Feuchtigkeit sind bis zu 12% zulässig, der Glührückstand darf höchstens 4% betragen.

Von ganz besonderer Bedeutung sind die vom Arzneibuch zum Zwecke der Ermittlung des Adsorptionsvermögens der medizinischen Kohle vorgeschriebenen Verfahren, denn der Wirkungswert einer Kohle in therapeutischer Hinsicht kann nur nach dem Ergebnis dieser Prüfungen beurteilt werden. Nach dem Arzneibuch wird die medizinische Kohle auf ihr Adsorptionsvermögen gegenüber Farbstoffen (Methylenblau) und auch gegenüber Giften, gewählt wurde Quecksilberchlorid, geprüft. Ausdrücklich bemerkt wird, daß die eine der Wertbestimmungsmethoden nicht die andere ersetzen kann, denn es hat sich gezeigt, daß nicht in allen Fällen die Methylenblautiter der verschiedenen Kohlesorten mit den Sublimattitern parallel gehen. Es gibt Kohlen, die einen hohen Methylenblautiter, aber einen geringen Sublimattiter haben. Man wird also stets beide Verfahren zur Wertbestimmung ausführen. Nach dem Arzneibuche erfolgt die Bestimmung des Entfärbungsvermögens durch Schütteln von 0.1 g bei 120° getrockneter und feingesiebter Kohle in einem Glastopfenzylinder mit Methylenblaulösung, von der zunächst 25 ccm, hierauf 5 ccm und nochmals 5 ccm, insgesamt 35 ccm, innerhalb 5 Min. entfärbt werden müssen. Filtriert wird die Flüssigkeit nicht, sondern die erreichte Entfärbung wird an dem kurzen farblosen Schaum, der rasch verschwindet, erkannt, während die nicht entfärbte Methylenblaulösung einen verhältnismäßig starken und blauen Schaum zeigt.

Die vom Arzneibuch vorgeschriebene Methode zur Ermittlung des Adsorptionswertes der medizinischen Kohle gegenüber Quecksilberchlorid beruht im Prinzip darauf, daß eine gewogene Menge getrockneter und gesiebter Kohle, mit einer Sublimatlösung geschüttelt, das nicht adsorbierte Quecksilberchlorid nach Zusatz von Kaliumbicarbonatlösung mit $n/_{10}$ Natriumarsenitlösung unter Erwärmen reduziert und der Überschuß an Natriumarsenit mit $n/_{10}$ Jodlösung zurücktitriert wird. Die Reaktion verläuft nach der Gleichung: $2HgO + As_2O_3 = 2Hg + As_2O_5$. (Siehe F. v. Bruchhausen und E. Hanzlik, Apoth.-Ztg., 40. Jahrgang, S. 1115 [1925].) Das Arzneibuch verlangt, daß von medizinischer Kohle mindestens 80% ihres Gewichtes an Sublimat adsorbiert werden, berechnet auf Trockensubstanz.

Chloralum hydratum.

Die Prüfung auf fremde organische Stoffe mit Schwefelsäure ist durch den Zusatz von Formaldehydlösung verschärft worden. Versetzt man 2 g Chloralhydrat in einer vorher mit Schwefelsäure gereinigten Glasstöpselflasche mit 10 ccm Schwefelsäure und gibt 4 Tropfen Formaldehydlösung hinzu, so darf sich das Gemisch innerhalb einer halben Stunde nicht färben. Die unzweckmäßige Prüfung der 5. Ausgabe des Arzneibuches auf Chloralalkoholat mit roher Salpetersäure ist durch die Jodoformprobe ersetzt worden. Wird 1 g Chloralhydrat mit 5 ccm Kalilauge erwärmt, die wässerige Lösung filtriert und das Filtrat mit Jodlösung (nicht alkoholischer!) bis zur Gelbfärbung versetzt, so darf nach einstündigem Stehen keine Abscheidung von Jodoform wahrnehmbar sein.

Chloroformium pro narcosi.

Die Prüfungsvorschriften für Narkosechloroform haben eine wesentliche Verschärfung erfahren, so wird die Prüfung auf Verdunstungsrückstand, die bisher mit 5 ccm Chloroform und auf dem Wasserbade erfolgte, nunmehr mit 25 ccm und bei Zimmertemperatur ausgeführt. Diese Verschärfung ist auf eine Beobachtung von Enz (Apoth.-Ztg. 28. Jahrg., S. 672, 1913) zurückzuführen, dem Chloroform zur Untersuchung vorgelegen hatte, das nach dem Verdunsten bei gewöhnlicher Temperatur und bei Anwendung einer größeren Menge als 5 ccm einen an Chloral erinnernden Rückstand hinterließ. Die Prüfung auf Salzsäure erfolgt nach dem neuen Arzneibuch in der von Vorländer (Ber. der Deutschen Pharm. Ges. 28. Jahrg., S. 385, 1918) vorgeschlagenen Weise. Versetzt man 10 ccm Narkosechloroform mit 1 Tropfen einer Lösung von 0.01 g Dimethylaminoazobenzol in 10 ccm Narkosechloroform, so darf keine violettrote Färbung auftreten. Bei Abwesenheit von Salzsäure wird das Chloroform gelblich gefärbt. Vorländer gibt an, daß auf diese Weise noch 0.000016 g Salzsäure in 10 ccm Chloroform nachweisbar sind. Auf Phosgen wird nunmehr mit Benzidin geprüft. Läßt man eine Lösung von 0.1 g Benzidin in 20 ccm Narkosechloroform in einem verschlossenen Glasstöpselglase 24 Std. lang an einem vor Licht geschützten Orte stehen, so darf höchstens eine schwach gelbe, keineswegs aber citronengelbe Färbung oder Trübung oder Ausscheidung von Flocken eintreten. Diese, von Budde (Veröffentlichung aus dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens, Heft 55, S. 120, 1913) angegebene Benzidinprobe ist sehr empfindlich; bei Gegenwart von 0.1% Phosgen bildet sich nach wenigen Sekunden ein gelblich-weißer Niederschlag. Bei einem Phosgengehalt von 0.005% ist noch deutlich eine Trübung zu erkennen. Neu aufgenommen wurde eine Prüfung auf Aldehyde (Chloral). Werden 5 ccm Narkosechloroform in einem mit Narkosechloroform gut gespülten Glase nach Zusatz von 5 ccm Wasser und 3 Tropfen Neßlers Reagens gut durchgeschüttelt, so darf innerhalb einer Viertelstunde höchstens schwache Gelbfärbung eintreten. Neu ist auch die Vorschrift, daß, im Falle Korke zum Verschließen der Flaschen verwendet werden, diese mit Stanniol zu unterlegen sind. Das Stanniol ist vorher mit absolutem Alkohol von einer etwa anhaftenden Fettschicht zu reinigen.

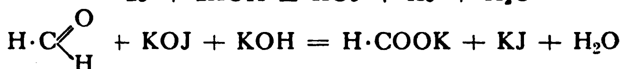
Formaldehyd solutus.

Die Grenzen für die Dichte werden erweitert. Anstatt 15°/15° : 1.079 bis 1.081 jetzt 20°/4° : 1.075 bis 1.086.

Das in der 5. Ausgabe vorgeschriebene Verfahren zur Bestimmung des Gehaltes, die Lemmesche Sulfitmethode, wurde durch das Verfahren von Romijn (Zeitschr. für analytische Chemie 36. Jahrg., S. 18 [1897]), welches auf der Oxydation des Formaldehyds zu Ameisensäure durch alkalische Jodlösung beruht, ersetzt.



$$2J + 2KOH = KOJ + KJ + H_2O$$



$$H{\cdot}C\langle^{O}_{H} + KOJ + KOH = H{\cdot}COOK + KJ + H_2O$$

Der Überschuß an Jod wird nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure zurücktitriert.

Neu ist die Vorschrift, nach der Formaldehyd bei einer Temperatur von nicht unter 9° aufzubewahren ist. Bekanntlich tritt bei niedriger Temperatur Polymerisation und Ausscheidung des polymeren Produktes ein. Geringe Trübungen können zum Verschwinden gebracht werden, wenn man die Formaldehydlösung mehrere Tage in einem geheizten Raume unter öfterem Schütteln stehen läßt.

Gelatina alba.

Eine Änderung hat die Prüfung auf schweflige Säure, die nach der Vorschrift des Deutschen Arzneibuches 5 sich als unsicher erwiesen hat, erfahren. Da, soweit unsere Erfahrungen reichen, alle Handelssorten von Gelatine geringe Mengen von schwefliger Säure enthalten, wurde ein Verfahren aufgenommen, das eine Begrenzung des zulässigen Gehaltes ermöglicht. Nach der neuen Vorschrift wird die schweflige Säure nach Zusatz von Phosphorsäure im Kohlendioxydstrom übergetrieben und in Jodlösung aufgefangen, wo Oxydation zu Schwefelsäure eintritt. Die erhaltene Menge Schwefelsäure muß durch 0.8 ccm Bariumnitratlösung vollständig ausgefällt werden; das ist der Fall, wenn der Gehalt der untersuchten Gelatine an schwefliger Säure weniger als 0.05% beträgt. Das Übertreiben der schwefligen Säure muß im Kohlendioxydstrom erfolgen, da sonst infolge von Oxydation durch den Luftsauerstoff unrichtige Resultate erhalten werden.

Hydrargyrum oxycyanatum.

Quecksilberoxycyanid wurde neu aufgenommen, und zwar das cyanidhaltige Präparat, das 33.3 bis 35.2% Quecksilberoxycyanid enthält. Bekanntlich besitzt das cyanidfreie, also 100%ige Quecksilberoxycyanid die Eigenschaft, sich unter Explosionserscheinung zu zersetzen (siehe E. Merck, Apoth.-Ztg., 37. Jahrg., S. 142 [1922]), und das ist wohl der Grund, warum man sich für die Aufnahme des cyanidhaltigen Präparates entschieden hat. Das 100%ige Quecksilberoxycyanid unterscheidet sich von dem offizinellen Präparat durch seine geringerer Löslichkeit in Wasser; während letzteres in 19 Teilen kaltem Wasser löslich ist, braucht ersteres 75 Teile. Das Präparat des Arzneibuches enthält also 15.37 bis 16.25% Quecksilberoxyd und

84.6 bis 83.8% Quecksilbercyanid. Die wässerige Lösung des Präparates bläut Lackmuspapier; wird sie tropfenweise mit Kaliumjodidlösung bis zur Gelbfärbung und dann mit Ammoniakflüssigkeit versetzt, so färbt sie sich zuerst dunkelgelb, dann scheidet sich ein braunroter Niederschlag ab, der sich nach weiterem Zusatz von Kaliumjodidlösung wieder farblos löst. Geprüft wird das Präparat auf Quecksilberchlorid in wässeriger Lösung (1 + 19) nach Zusatz von 1 ccm Salpetersäure mit 2 Tropfen Silbernitratlösung; es darf kein Niederschlag entstehen.

Die Gehaltsbestimmung erstreckt sich sowohl auf die Bestimmung der Quecksilberoxyd-, wie der Quecksilbercyanidkomponente. Die Ermittlung der Oxydkomponente erfolgt azidimetrisch nach K. Holdermann (Archiv der Pharm., Bd. 243, S. 604 [1905]) und verläuft im Sinne der Gleichung:



$$Hg(CN)_2 \,.\, HgO + 2HCl = Hg(CN)_2 + HgCl_2 + H_2O.$$

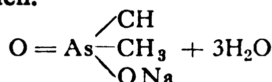
Man titriert die Lösung von 1 g Quecksilberoxycyanid in 50 ccm Wasser nach Zusatz von 1 g Natriumchlorid und 3 Tropfen Methylorangelösung mit Normal-Salzsäure bis zum Farbenumschlag. Die Titration der Cyanidkomponente erfolgt ebenfalls azidimetrisch, und zwar nach den Angaben von E. Rupp (Pharm. Ztg., 53. Jahrg., S. 435 [1908]). Bringt man in die gegen Methylorange neutrale Lösung Kaliumjodid, so erfolgt Umsetzung in Kaliumcyanid und Quecksilberjodid, das sich im Überschuß von Kaliumjodid zu dem neutralen Doppelsalz K_2HgJ_4 löst. Das entstandene Kaliumcyanid kann bei Anwendung von Methylorange als Indikator, das als wenig säureempfindlich durch die freiwerdende Cyanwasserstoffsäure nicht verändert wird, mit Normal-Salzsäure titriert werden. Die Titration verläuft also im Sinne der Gleichung:



$$Hg(CN)_2 + HgCl_2 + 2HCl + 8KJ = 2K_2HgJ_4 + 4KCl + 2HCN.$$

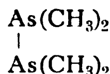
Natrium kakodylicum.

Natriumkakodylat, das Natriumsalz der Dimethylarsinsäure, wurde neu aufgenommen.



$$O = As\begin{cases} CH \\ CH_3 \\ ONa \end{cases} + 3H_2O$$

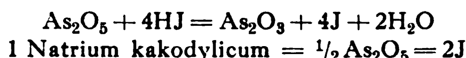
Erkannt wird das Natriumkakodylat an dem äußerst starken, widerlichen Geruch des Kakodyls,



$$\begin{matrix} As(CH_3)_2 \\ | \\ As(CH_3)_2 \end{matrix}$$

der auftritt, wenn die wässerige Lösung des Präparates mit Zinkfeile und verdünnter Schwefelsäure reduziert wird.

Die Gehaltsbestimmung erfolgt nach der von E. Rupp (Archiv der Pharm. Bd. 256, S. 194 [1918]) angegebenen Methode. Die Bestimmung des Arsengehaltes erfordert die Zerstörung der sehr widerstandsfähigen organischen Substanz, die mit Permanganat-Schwefelsäure gelingt. Die verbleibende Lösung von Arsensäure in Schwefelsäure wird mit Kaliumjodid versetzt und das ausgeschiedene Jod mit $n/_{10}$ Natriumthiosulfatlösung titriert.



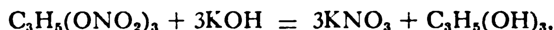
$$As_2O_5 + 4HJ = As_2O_3 + 4J + 2H_2O$$
$$1 \text{ Natrium kakodylicum} = \frac{1}{2} As_2O_5 = 2J$$

Besonders wird bemerkt, daß es unbedingt notwendig ist, das Reaktionsgemisch nach dem Zusatz von Kaliumpermanganat längere Zeit (vorgeschrieben sind 20 Std.) ohne zu Erwärmen stehen zu lassen, da sonst heftige Explosionen eintreten können.

Nitroglycerinum solutum.

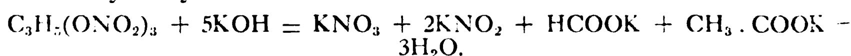
Die 1%ige Lösung von Nitroglycerin in Weingeist wurde neu aufgenommen. Zur Identifizierung werden etwa 2 ccm Nitroglycerinlösung in einem Schälchen auf dem Wasserbade verdampft; es hinterbleiben ölige Tröpfchen von Nitroglycerin, die, in eine etwa 10 ccm lange, feine Glaskapillare eingesaugt, beim Einbringen in eine Flamme verpuffen. Geprüft wird auf Schwefelsäure und auf freie Säuren. 5 ccm müssen nach Zusatz von einem Tropfen $n/_1$ Kalilauge durch Phenolphthaleinlösung gerötet werden. Die Bestimmung des Nitroglyceringehaltes geschieht durch Verseifung des Nitroglycerins, das bekanntlich der Salpetersäureester des Glycerins ist.

Zu dieser Gehaltsbestimmung ist folgendes zu bemerken. Die Verseifung des Nitroglycerins verläuft nicht glatt entsprechend der Gleichung



$$C_3H_5(ONO_2)_3 + 3KOH = 3KNO_3 + C_3H_5(OH)_3,$$

sondern es findet gleichzeitig eine Oxydation des Glycerinrestes durch den Salpetersäurerest statt, die je nach den Bedingungen, unter denen die Verseifung ausgeführt wird, mehr oder weniger weit geht. Bei der Oxydation des Glycerinrestes entstehen Säuren, wodurch ein Mehrverbrauch an Lauge bei der Verseifung bedingt wird. Führt man die Verseifung in der vom Arzneibuch vorgeschriebenen Weise aus, dann werden für ein Molekül Nitroglycerin fünf Moleküle Kaliumhydroxyd verbraucht.



$$C_3H_5(ONO_2)_3 + 5KOH = KNO_3 + 2KNO_2 + HCOOK + CH_3.COOK + 3H_2O.$$

(Beilstein, IV. Auflage, Bd. I, S. 516).

VII

139. W. Brandt:

Die Drogen im neuen Arzneibuch.

Schon seit geraumer Zeit sind in den Deutschen Arzneibüchern die Artikel, die Chemikalien oder nach chemischen Methoden zu untersuchende Präparate behandeln, nach einer bestimmten Disposition gegliedert und so abgefaßt, daß der Zweck der Artikel, möglichst für alle Fälle ausreichende Prüfungsvorschriften für die Arzneimittel dem Apotheker an die Hand zu geben, klar hervortritt. So werden z. B. Chemikalien in den ersten Zeilen durch ihre Formel, ihr Molekulargewicht und kurze Angaben über ihren Gehalt an wirksamer Substanz

allgemein charakterisiert, dann werden diejenigen Eigenschaften genau beschrieben, an denen man sie erkennen und von anderen, ähnlich aussehenden Stoffen unterscheiden kann, und zwar berücksichtigt diese Beschreibung sowohl die mit den Sinnen wahrnehmbaren Eigenschaften der Stoffe als auch ihr physikalisches Verhalten und die für sie charakteristischen chemischen Reaktionen. Auf diese der Identitätsprüfung dienenden Angaben folgen Vorschriften für die Reinheitsprüfung der Arzneimittel. Sie sind kurz aber präzise gefaßt, lassen die zu befolgende Methode genau erkennen, geben an, welche Beobachtungen nicht gemacht werden dürfen und welche Verunreinigungen durch die einzelnen Reaktionen erkannt werden sollen. Wo es notwendig erschien, sind von den Arzneibüchern noch Vorschriften zur Bestimmung des Gehaltes der Arzneimittel an wirksamer Substanz gegeben worden.

Die Artikel der früheren Arzneibücher, die Drogen behandeln, zeigen diese klare und übersichtliche Disponierung nicht. Einige Beispiele aus der fünften Ausgabe des Deutschen Arzneibuches werden zeigen, daß die Drogenartikel nicht gleichmäßig disponiert sind, und daß da, wo ein bestimmtes Schema eingehalten wurde, die Disposition meist nicht nach dem Prüfungszweck, sondern nach der Untersuchungsmethode erfolgte. Bei „Folia Stramonii" gibt der erste Absatz eine Definition der Droge, der zweite eine eingehende Beschreibung der Merkmale der ganzen Blätter, die mit unbewaffnetem Auge zu erkennen sind, sowie Angaben über Geruch und Geschmack. Der dritte Absatz normiert den Höchstgehalt des Blattpulvers an Asche auf 20%, stellt somit eine Vorschrift zur Prüfung des Pulvers auf Reinheit dar, die mit Tiegel und Wage, also mit einer chemischen Apparatur vorzunehmen ist. Der vierte Absatz erörtert genau die Anatomie der ganzen Blätter, der fünfte Absatz beschreibt das mikroskopische Bild des Pulvers; diese beiden Absätze enthalten also Identitätsprüfungen, und zwar solche, die mit dem Mikroskope auszuführen sind, weshalb sie auch unter der Rubrik „Mikroskopische Untersuchung" zusammengefaßt sind. In dem Artikel „Caryophylli" folgt auf die in den ersten beiden Zeilen enthaltene Definition im zweiten Absatz die makroskopische Beschreibung, im dritten Absatz die Angabe von Geruch und Geschmack sowie die Bemerkung, daß beim Drücken des Fruchtknotens reichlich ätherisches Öl herausquillt. Dies sind Identitätsprüfungen für die Ganzdroge. Der vierte Absatz bringt in der Schwimmprobe eine Qualitätsprüfung für ganze Nelken, in der Normierung des Höchstgehaltes an Asche eine Reinheitsprüfung für das Pulver. Fünfter und sechster Absatz sind wieder unter der Rubrik „Mikroskopische Untersuchung" zusammengefaßt, und zwar enthält der fünfte Absatz die anatomische Beschreibung der Ganzdroge, der sechste die Pulverbeschreibung (Identitätsprüfung) und in seinen letzten Zeilen Vorschriften zur mikroskopischen Pulverprüfung, jedoch ohne Hinweise auf die damit nachweisbaren Verunreinigungen. Die Disponierung mancher anderer Drogenartikel ist ganz ähnlich, nur kommt bei einigen noch ein längerer Abschnitt hinzu, der Anweisungen für die Gehaltsbestimmung enthält. In den angeführten Beispielen ist die Gruppierung der vom Arzneibuch gegebenen Vorschriften und sonstigen Daten nach der

zu befolgenden Methode unverkennbar: zuerst kommt die Sinnenprüfung, dann Identitäts-, Reinheits- oder gar Qualitätsprüfungen, die nach einfachen chemischen Methoden durchzuführen sind, dann Identitäts- und Reinheitsprüfungen an Ganzdroge und Pulver, zu denen man das Mikroskop braucht, endlich, wenn nötig, die Gehaltsbestimmung, die selbstverständlich immer eine relativ komplizierte chemische Methode erfordert. Bei einer zweiten Gruppe von Drogen, bei denen das Arzneibuch das Pulver nicht berücksichtigt, ist die Disponierung der Artikel eine andere. Hierher gehören manche Folia, Flores und Herbae. Bei ihnen folgt auf die Definition im zweiten Absatz die makroskopische Beschreibung der Ganzdroge, im dritten Absatz die Angabe mikroskopischer Details, bei Blättern meist die Schilderung der Behaarung, bei Blüten und Kräutern meist die Beschreibung der Pollenkörner, und im letzten Absatz erst werden Geruch und Geschmack erwähnt. Die anatomischen Angaben sind nicht durch die Worte „Mikroskopische Untersuchung" hervorgehoben. Der leitende Gedanke, der zu dieser abweichenden Formulierung der Artikel geführt hat, ist offenbar der folgende: durch die Beschreibung der Ganzdroge soll die Identitätsprüfung der Ganzdroge, durch die Angabe der anatomischen Eigentümlichkeiten die Identitätsprüfung der geschnittenen Droge ermöglicht werden, und da ganze und zerschnittene Droge den charakteristischen Geruch und Geschmack haben müssen, so ist es ganz logisch, die Geruchs- und Geschmacksangabe hinter die (makro- und mikroskopische) Beschreibung beider Drogenformen zu setzen. Dieser Gedankengang zeigt, daß diese Arzneibuchartikel disponiert sind nach dem vom Arzneibuch verfolgten Prüfungszweck.

Leider ist aber der Prüfungszweck, den das Arzneibuch mit dieser Disponierung und mit den anatomischen Angaben bei diesen Drogen verfolgte, aus den Texten nicht ohne weiteres für jeden ersichtlich. Ebenso ist bei den zuerst besprochenen Drogenartikeln, die, wie oben dargetan, nach der Prüfungsmethodik disponiert sind, der vom Arzneibuch verfolgte Prüfungszweck bei vielen der gegebenen Vorschriften und Angaben nicht ohne weiteres klar erkennbar. Darin liegt zweifellos ein Mangel des Arzneibuches. Denn es ist menschlich nur allzu verständlich, daß die genaue Befolgung von Prüfungsvorschriften gelegentlich unterbleibt, wenn der zur Prüfung verpflichtete Experte den Sinn und Zweck der Prüfungsvorschrift nicht kennt und deshalb auch sich nicht ein Bild davon machen kann, ob die Prüfung unbedingt notwendig oder nur unter Umständen wünschenswert ist. Gibt es doch auch bei den Chemikalien Prüfungen, die unbedingt notwendig sind, z. B. auf unerlaubten Arsengehalt, und solche, die nur in Ausnahmefällen von Bedeutung werden können, z. B. die Bestimmung des optischen Drehungsvermögens der ätherischen Öle.

Es erschien dringend erwünscht, die sechste Ausgabe des Deutschen Arzneibuches von diesem Mangel frei zu halten, d. h. durch erklärende Zusätze und durch eine bei allen Drogen gleichartige Gliederung der Artikel den Zweck der einzelnen Vorschriften deutlich hervortreten zu lassen. Diese Gliederung mußte der von jeher bei den

hemikalien eingeführten und bewährten Disponierung der Artikel
ıöglichst ähnlich sein, was auch gar keine Schwierigkeiten macht,
a man ohne Mühe die vom Arzneibuch gemachten Angaben und
nzelnen Vorschriften auch bei den Drogen gruppieren kann in:
. Definition der Droge, 2. Angaben für die Identitätsprüfung der
›roge, 3. Vorschriften für die Reinheitsprüfung, 4. Gehaltsbestim=
ıung. Es besteht auch durchaus die Möglichkeit, bei den der Rein=
eitsprüfung dienenden Vorschriften durch in Klammern beigesetzte
urze Erklärungen den Zweck der Prüfungsvorschrift anzugeben und
o unter Umständen auf die große Wichtigkeit der verlangten Prü=
ung hinzuweisen. Eine kleine Komplizierung erfahren die Drogen=
rtikel gegenüber den die Chemikalien behandelnden Artikel nur
.adurch, daß die Untersuchungsmethoden für ganze, zerschnittene
:nd gepulverte Drogen verschieden zu sein pflegen, während ganze
ınd gepulverte Kristalle von Chemikalien nach gleicher Methode zu
ıntersuchen sind, und daß deshalb auch die Anforderungen, die an
lie Drogen hinsichtlich ihrer Reinheit zu stellen sind, beim Pulver
ınders zu formulieren sind als bei unbearbeiteten oder bei zer=
;chnittenen Drogen. So ergibt sich folgendes Dispositionsschema
'ür die Drogenartikel:

1. Definition der Droge,
2. Identitätsprüfung,
   a) Morphologische Beschreibung (zur Prüfung der Ganzdroge),
   b) Beschreibung der Anatomie (ergänzt die Prüfung der Ganzdroge, dient vor allem der Prüfung der geschnittenen Droge und bildet die Unterlage zum Verständnis der Pulverbeschreibung),
   c) Beschreibung des Pulvers nach Farbe und mikroskopischem Befund (zur Pulveridentifizierung),
   d) Angabe von Kriterien, die sowohl bei der Ganzdroge wie auch bei den Bearbeitungsformen zur Identifizierung dienen, wie Geruch, Geschmack und chemische Reaktionen,
3. Reinheitsprüfung,
   a) der Ganzdroge,
   b) der Schnittform,
   c) des Pulvers, mit Angabe des Prüfungszweckes, mit Hilfe mikroskopischer und chemischer Methoden,
4. Gehaltsbestimmung.

In einem Punkte ist die Arzneibuchkommission entgegen meiner Meinung von diesem Schema abgewichen, nämlich indem sie Punkt 2d ganz oder teilweise zwischen 2a und 2b stellte, doch messe auch ich dieser Abweichung keine sehr hohe Bedeutung zu. Im übrigen muß bemerkt werden, daß nicht bei allen Drogen alle Punkte dieser Disposition in die Erscheinung treten; Gehaltsbestimmungen fehlen vielfach, pulverige Drogen, wie Kamala, oder Drogen, die nicht in Pulverform gebraucht werden, zeigen naturgemäß eine einfachere Disponierung ihrer Arzneibuchartikel, in manchen Fällen konnte ohne Gefahr der Unklarheit der Kürze und Raumersparnis halber ein wenig von obigem Schema abgewichen werden.

Für die Ausgestaltung der einzelnen Punkte obiger Disposition in den Drogenartikeln des neuen Arzneibuches waren folgende Überlegungen maßgeblich.

1. Die Definition.

Die Definition der Droge erfordert die Angabe ihrer Stammpflanze, des zu sammelnden Pflanzenteils, der Zeit der Einsammlung, der Art der Trocknung und etwaigen sonstigen Ernteaufbereitung. Bei Drogen, bei denen eine Gehaltsbestimmung vorgeschrieben ist, ist ähnlich wie bei den Chemikalien der geforderte Mindestgehalt in die Definition aufgenommen, womit nicht nur dem Apotheker gezeigt wird, daß der Gehaltsprüfung besondere Wichtigkeit beigemessen wird, sondern auch dem Arzte eine rasche Orientierung über den Gehalt der Droge erleichtert wird.

2. Die Identitätsprüfungen.

Die morphologischen Beschreibungen der Ganzdrogen, die nicht entbehrlich sind, trotzdem Ganzdrogen nur noch vereinzelt von den Apothekern gekauft werden, zeigen gegenüber den früheren Arzneibüchern keine prinzipiellen Änderungen. Auch die anatomischen Beschreibungen sind im wesentlichen die gleichen geblieben, sie wurden in manchen Fällen nur etwas erweitert, teils um den beabsichtigten Prüfungszweck, die Identifizierung besonders der geschnittenen Droge, leichter und sicherer erreichen zu lassen, teils um eine einfachere Formulierung der Pulverbeschreibung zu ermöglichen. Die mikroskopischen Pulverbeschreibungen sind demgemäß wie in dem vorigen Arzneibuch ziemlich kurz gefaßt; da sie sich aber eng an die unmittelbar vorhergehende Schilderung der Drogenanatomie anlehnen, so dürften sie in Verbindung mit dieser zur Identifizierung der Pulver vollkommen ausreichend sein.

Über die Ausführung der mikroskopischen Prüfung geschnittener Drogen sei folgendes bemerkt. Die Identitätsprüfung der geschnittenen Drogen mit Hilfe des Mikroskopes wird vom praktischen Apotheker billigerweise nur insoweit verlangt werden können, als die morphologischen Kriterien, die an der geschnittenen Ware noch erkennbar sind, zur sicheren Identifizierung nicht ausreichen. Radix Althaeae, Radix Liquiritiae, Cortex Quillajae u. a. sind Drogen, die auch im geschnittenen Zustande vom Apotheker mit genügender Sicherheit erkannt werden können. Aber bei manchen Rinden-, Blatt- und Kräuterdrogen besteht, wenn sie in geschnittenem Zustande vorliegen, doch eine gewisse Gefahr der Verwechselung, und deshalb muß in diesen Fällen die Anatomie mit herangezogen werden. Es wird dabei aber sehr oft nicht nötig sein, umständliche Untersuchungen über den anatomischen Aufbau der Droge in allen ihren Teilen auszuführen, vielmehr wird in der Regel die Auffindung einiger weniger charakteristischer anatomischer Merkmale der Droge zu ihrer Identifizierung ausreichen. Hierzu gehören bei Blatt- und Kräuterdrogen vor allem die Form der Epidermiszellen, die Gestalten der Haare und die Dichtigkeit des Haarkleides, bei den Kräutern außerdem noch die Form und Größe der Pollenkörner. Diese Merk-

male können aber unter Anwendung einer sehr einfachen Methodik aufgefunden werden, es ist nur nötig, einige Blatt- bzw. für den Pollen einige Blütenstückchen auf dem Objektträger in einen Tropfen Chloralhydratlösung einzulegen, mit dem Deckglase zu bedecken und über einem Streichholz einige Augenblicke bis zum Sieden der Flüssigkeit zu erwärmen; die Stückchen werden dann so durchsichtig, daß alle gesuchten Einzelheiten genau zu studieren sind.

Durch Aussehen, Geruch und Geschmack allein ist wohl nur in Ausnahmefällen ein Drogenpulver mit hinreichender Sicherheit identifizierbar. Fast stets wird daher die mikroskopische Betrachtung des Pulvers zu seiner Identitätsprüfung unerläßlich sein. Aber auch sie bietet bei Pulvern eine geringere Sicherheit des Urteils als das Studium der Anatomie bei Ganzdrogen oder Schnittformen. Denn wichtige anatomische Merkmale, deren Beobachtung bei Ganzdrogen und Schnittformen für die Urteilsbildung ausschlaggebend sind, sind bei den Pulvern entweder überhaupt nicht mehr, oder nur in beschränktem Maße beobachtbar. Zu den anatomischen Merkmalen der Pflanzen und ihrer Teile, der Drogen, gehören nämlich nicht nur die Formen der die einzelnen Gewebe zusammensetzenden Zellen und der in bestimmter Gestalt auftretenden Zelleinschlüsse (Kristalle, Stärkekörner), sondern auch die gegenseitige Lagerung der Zellen, die Art ihrer Zusammenfassung zu Geweben, die Mächtigkeit und gegenseitige Lagerung der Gewebe in dem betreffenden Pflanzenorgan. Das alles sind aber Kriterien, die bei Pulvern so gut wie überhaupt nicht zu beobachten sind, da ja die Gewebe zerrissen und die Zellen allermeist voneinander getrennt sind. Es kommt noch hinzu, daß ein sehr großer Teil der dünnwandigen, weicheren Zellen stark, unter Umständen bis zur Unkenntlichkeit deformiert oder zerkleinert ist, und daß die relative Menge des so entstehenden, nicht identifizierbaren, daher für die Untersuchung wertlosen „Detritus" mit zunehmender Feinheit der Pulver wächst. So kommt es, daß Pulver vom Feinheitsgrad des Sieb 5 noch gut und zuverlässig, solche, die Sieb 6 restlos passieren, schon schwieriger zu identifizieren sind, und daß Pulver von noch höherem Feinheitsgrad im allgemeinen nicht mehr mit Sicherheit zu beurteilen sind. Gerade die „eleganten" Handelspulver stellen oft solche übertrieben feinen Mahlungen dar. Bei der Untersuchung der Pulver wird man daher besonders auf die größeren Pulverteilchen, die entweder widerstandsfähige, unverletzte Zellen oder Aggregate wenig oder gar nicht verletzter Zellen sind, achten müssen, da an solchen Zellen und Zellkomplexen Form, Größe und Anordnung der Zellen noch am sichersten zu beurteilen sind. Aus den gefundenen Zellformen und der etwa noch festzustellenden Anordnung der Zellen hat man dann gewissermaßen die Anatomie der Ganzdroge zu rekonstruieren, und wenn diese Rekonstruktion mit der anatomischen Beschreibung, die das Arzneibuch gibt, übereinstimmt, so ist der Beweis der Identität des Pulvers als erbracht anzusehen. Es haftet somit jeder Identitätsprüfung bei Pulvern ein gewisser Unsicherheitsfaktor an. Denn es ist nicht nur theoretisch denkbar, sondern kommt auch gelegentlich vor, daß zwei verschiedene Drogen hinsichtlich der Zellformen, aus denen sie bestehen, weit-

gehende Übereinstimmung zeigen, und daß sie sich wesentlich nur durch die Anordnung der Zellen oder durch die Häufigkeit unterscheiden, mit der eine bestimmte Zellform in ihrem Gewebe auftritt. Um diesen Unsicherheitsfaktor so weit wie möglich herabzudrücken, berücksichtigt man bei der mikroskopischen Untersuchung nicht nur die Formen der Zellen und ihrer Einschlüsse, sondern man stellt auch, wo es angängig ist, durch geeignete mikrochemische Reaktionen fest, ob die Zellwände bestimmter Zellen aus dem für die betreffende Droge charakteristischen Material bestehen (Prüfung auf Verholzung, Schleimauflagerung z. B.), ferner ob sich die für die Droge charakteristischen Bestandteile im Pulver nachweisen lassen. Infolgedessen verfährt man bei einer Identitätsprüfung eines Pulvers derart, daß man ein paar Objektträger mit je 1 Tropfen Wasser, einige andere mit je 1 Tropfen Chloralhydratlösung, andere mit 1 Tropfen verdünnter Schwefelsäure, andere mit 1 Tropfen Jodglycerin beschickt, in alle Tropfen eine Nadelspitze voll Pulver hineinfallen läßt, und, nachdem das Pulver durchfeuchtet ist, Deckgläschen auflegt. Durch vorsichtiges Verschieben der Deckgläschen kann man leicht eine gleichmäßige Verteilung der Pulverteilchen in den Flüssigkeiten erreichen. Dann fertigt man noch ein Präparat derart an, daß eine Nadelspitze voll Pulver mit 1 Tropfen Phloroglucinlösung gemischt und nach etwa 1 Minute währender Einwirkung der Brei in 1 Tropfen Salzsäure verteilt wird, der dann mit einem Deckglas bedeckt wird. Zu diesen bei wohl allen Drogenpulvern erforderlichen Präparaten kommen bei einzelnen Drogen noch besondere Präparate hinzu, so bei Crocus ein mit konzentrierter Schwefelsäure hergestelltes, bei Radix Colombo ein mit 70%iger Schwefelsäure, bei Radix Althaeae ein mit Ausziehtusche hergestelltes Präparat usw. Nun werden sämtliche Präparate einer genauen Durchsicht unterzogen, wobei man im Wasserpräparat Form und Farbe der Pulverteilchen, im Chloralhydratpräparat besonders Struktureinzelheiten, im Glycerinjodpräparat vor allem die Form und Größe der etwa vorhandenen Stärkekörner, die eine hellblaue bis hellviolette Farbe angenommen haben, studiert; verholzte Zellelemente, mehr oder weniger intensiv rot gefärbt, sind leicht im Phloroglucin-Salzsäure-Präparat auffindbar und in dem mit verdünnter Schwefelsäure hergestellten Präparat hat die Säure die Calciumoxalatkristalle in strahlig angeordnete, feine Calciumsulfatnadeln verwandelt, so daß sie von anderen kristallähnlichen Bildungen gut zu unterscheiden sind. Hat man sich so über die vorhandenen Zellformen und Zellinhaltsbestandteile im allgemeinen orientiert, so überzeugt man sich durch Betrachtung der etwa vorgeschriebenen Spezialpräparate davon, daß das Pulver die Eigentümlichkeiten aufweist, die der Droge, aus der es hergestellt sein soll, zukommen; um bei den oben angeführten Beispielen zu bleiben, man sieht zu, ob die Schwefelsäure die Partikelchen des Crocuspulvers tiefblau gefärbt hat, ob die Steinzellen der Radix Colombo durch die 70%ige Schwefelsäure intensiv grün gefärbt worden sind und ob bei Radix Althaeae pulv. in dem im übrigen vollkommen schwarzen, undurchsichtigen Präparat wasserhelle, durchsichtige Gallertkugeln durch Quellung der Schleimbröckchen entstan-

den sind und damit das Vorhandensein von anderweitig schwer nachweisbarem Schleim bewiesen ist.

Es darf bei dieser Gelegenheit bemerkt werden, daß in der Literatur recht zahlreiche mikrochemische Reaktionen beschrieben sind, die wie die soeben angeführten den Zweck haben, charakteristische Stoffe in den Zellmembranen oder im Zellinhalt bestimmter Drogen nachzuweisen. Sie lassen sich in Fällungs- und Färbungsreaktionen einteilen. Bei ersteren erzeugt das Reagens mit dem nachzuweisenden Stoff einen in vielen Fällen kristallinischen Niederschlag, bei letzteren treten in den Zellen oder nach Diffusion der nachzuweisenden Stoffe durch die Zellwand um die Pulverteilchen herum in der Flüssigkeit Färbungen auf. Nur in verhältnismäßig wenigen Fällen sind diese mikrochemischen Reaktionen aber so zuverlässig, daß sie stets eindeutige Resultate geben und sich deshalb zur Aufnahme in das Arzneibuch eignen. Entweder sind die Niederschläge zu undeutlich, amorph, oder sie entstehen zu langsam, oder die Kristallform erscheint unter dem Einfluß anderer zugleich anwesender Stoffe modifiziert, oder die Färbungen sind nicht intensiv genug, um von Ungeübten mit Sicherheit erkannt zu werden, oder die Gegenwart anderer Stoffe verursacht die Bildung schwer zu beurteilender Mischfarben u. dgl. mehr. In allen derartigen Fällen ist auch dann auf die Aufnahme der mikrochemischen Reaktionen verzichtet worden, wenn ihre Aufnahme aus anderen Gründen auch noch so erwünscht gewesen wäre. Wie nun aber alle chemischen Reaktionen um so glatter verlaufen, je reiner die benutzten Reagenzien sind, so werden auch die mikrochemischen Reaktionen um vieles eindeutiger, wenn man sie nicht mit dem Drogenpulver, sondern mit den aus den Pulvern isolierten Stoffen selbst anstellt. Die Isolierung der nachzuweisenden Stoffe aus den Drogenpulvern auf mikrochemischem Wege in völliger Reinheit ist allerdings wohl fast nie durchführbar, aber man kann doch, besonders leicht mit Hilfe der Mikrosublimation, eine Anzahl von für bestimmte Drogen charakteristischen Stoffen, nämlich leicht sublimierbare, in ziemlich weitgehend gereinigtem Zustande aus den Drogen isolieren. Allermeist sind die entstehenden Sublimate mit teerigen Produkten verunreinigt, nur selten liegt die Sublimationstemperatur so niedrig, daß Teer noch nicht entsteht. Immerhin ist selbst dann, wenn Teerbildung eingetreten ist, in vielen Fällen der Reinheitsgrad der sublimierten Stoffe so groß, daß kristallinische Stoffe häufig schon nach kurzer Zeit in ihrer charakteristischen Kristallform anschießen, und daß Stoffe, die Farbreaktionen eingehen, diese Reaktionen in eindeutiger Weise zeigen. Deshalb haben die Autoren des Arzneibuches die Mikrosublimation als neues Untersuchungsverfahren aufgenommen und alle Drogen, bei denen es mit Vorteil angewendet werden kann, durch zahlreiche Kontrollversuche ermittelt, sowie für jede Droge die mikrochemischen Reaktionen oder sonstigen Kriterien festgestellt, durch die die erhaltenen Sublimate am sichersten und am bequemsten als die im Einzelfall nachzuweisenden Stoffe identifiziert werden können. Der Vorteil der neuen Untersuchungsmethode liegt in ihrer äußerst einfachen Handhabung und raschen Durchführbarkeit, sowie in dem Umstande, daß sie im Gegensatz zur Mikroskopie auch in der Hand

des nicht besonders Geschulten zuverlässige Resultate gibt. Zur Ausführung der Mikrosublimation legt man einen Objektträger auf eine Asbestplatte oder ein mit Asbesteinlage versehenes Drahtnetz, das auf einem Dreifuß oder Stativring ruht, bringt etwa eine Federmesserspitze Pulver auf den Objektträger, legt dann auf eines seiner Enden einige Scherbchen von Glasscheiben und überdeckt das Ganze endlich mit einem zweiten Objektträger so, daß dessen eines Ende auf den Glasscherben ruht, während das andere dem ersten Objektträger aufliegt. Der zweite Objektträger liegt also schief, und das Päckchen der Glasscherben soll so hoch sein, daß die untere Seite des zweiten Objektträgers sich etwa 1 mm über der Spitze des Drogenpulverhäufchens befindet. Nun erhitzt man mit einer etwa 1 bis 1,5 cm hohen Gasflamme, deren Spitze etwa 5—7 cm von dem Drahtnetz entfernt ist. Den Verlauf der Sublimation kann man am besten beobachten, wenn man sich so aufstellt, daß man das Fenster oder eine sonstige nicht allzu grelle Lichtquelle sich im oberen Objektträger spiegeln sieht. Der zuerst am oberen Objektträger erscheinende Beschlag besteht aus dem in der Droge enthaltenen Wasser und verschwindet nach kurzer Zeit wieder. Bald darauf erscheinen bleibende Beschläge, und ihre Bildung ist bei nur geringe Mengen von sublimierbaren Stoffen enthaltenden Drogen nach kurzer Zeit (1 bis 2 Minuten) vollendet, bei anderen kann man alle 1 bis 2 Minuten den oberen Objektträger gegen einen neuen auswechseln und so bis zu 6 Sublimaten erhalten. Beim Auswechseln kann man die Objektträger an dem auf den Glasscherben ruhenden Ende anfassen, die Erwärmung ist hier recht gering. Der untere Objektträger wird allerdings meist so heiß, daß er gegen Ende der Sublimation zerspringt. Die Sublimate werden nun sofort unter dem Mikroskop auf Vorhandensein von Kristallen untersucht, wenn das Arzneibuch sagt, daß kristallinische Sublimate entstehen. Sind keine Kristalle vorhanden, ist, mit anderen Worten, ein Kristallisationsverzug eingetreten, so läßt man eines der Sublimate 24 Std. kühl liegen und untersucht es dann nochmals, die übrigen werden sofort den etwa noch vorgeschriebenen mikrochemischen Reaktionen unterworfen. Sind andererseits sofort Kristalle erkennbar, oder wird das Vorhandensein von Kristallen überhaupt nicht verlangt, so nimmt man die weiteren mikrochemischen Reaktionen ebenfalls sofort vor. Hierbei muß man sich gegenwärtig halten, daß die Sublimate nur in äußerst winzigen Mengen vorliegen, daß man mithin nur sehr kleine Tröpfchen von Reagenzien ihnen zusetzen darf, wenn man nicht Gefahr laufen will, daß infolge von zu starker Verdünnung die erwarteten Niederschläge in Lösung bleiben bzw. die erwarteten Färbungen zu blaß ausfallen.

3. Die Reinheitsprüfungen.

Die Reinheitsprüfung der Ganzdrogen ist meist eine recht einfache Sache. Allermeist verraten sich unzulässige Beimengungen wie andere Teile der richtigen Stammpflanze oder gleichnamige Teile anderer Stammpflanzen durch irgendwelche Abweichungen in den morphologischen Merkmalen, so daß eine sorgfältige

Durchsicht der gekauften Ware sie ohne weiteres erkennen läßt oder wenigstens dazu führt, daß gewisse Stücke den Verdacht einer unzulässigen Beimengung erregen. Durch die anatomische Untersuchung, die oft genug nur ziemlich oberflächlich zu sein braucht, wird dann der Verdacht bestätigt oder beseitigt.

Etwas schwieriger bzw. zeitraubender ist schon die Reinheitsprüfung der geschnittenen Drogen, aber sie vollzieht sich im wesentlichen in gleicher Weise wie bei Ganzdrogen durch Aufsuchen verdächtiger Stücke in der Ware und Kontrolle ihrer Anatomie. Deshalb hat denn auch das Arzneibuch nur in wenigen Fällen Hinweise für diese Art der Prüfung gegeben, zumal die Erfahrung gezeigt hat, daß die Schnittformen der wichtigeren Drogen verhältnismäßig selten der ja meist ziemlich leicht aufdeckbaren Fälschung unterliegen.

Ganz anders aber liegen die Verhältnisse bei den Pulvern. Besonders in der Nachkriegszeit hat durch Fälschung und durch mangelnde oder unsorgfältige Reinigung der Rohdrogen die durchschnittliche Qualität der im Handel befindlichen Drogenpulver einen früher für unmöglich gehaltenen Tiefstand erreicht. Nur einige Beispiele seien angeführt. Einige der von mir untersuchten Anispulverproben enthielten giftige Früchte (Aethusa cynapium), andere waren mit großen Mengen von Maisstärke gefälscht, andere enthielten erhebliche Mengen von Erde. 40% der von mir untersuchten Rhabarberpulver bestanden statt aus Rhabarber aus Rhapontikwurzel, weitere 20% der Proben enthielten Schmutz, Sand und Erde. Viele Proben von Radix Althaeae pulv. waren aus ungeschälter, offenbar minderwertiger Wurzel hergestellt. Von vier Proben Radix Gentianae pulv. enthielt eine überhaupt keinen Enzian, sondern bestand ausschließlich aus gepulverten Nußschalen, die drei anderen enthielten sehr beträchtliche Mengen von Rumex-Wurzeln; da die Rumex-Wurzeln schon in den Produktionsgebieten der Enzianwurzel beigemischt werden (ob aus Unkenntnis oder mit Absicht, bleibe dahingestellt), so waren diese Pulver vom Grossisten aus derartiger, verfälschter Ganzdroge hergestellt worden, obgleich die Beimengung leicht hätte erkannt werden können. Übrigens ist, wie die Literatur berichtet, vor einigen Jahren auch gemahlene Nadelwaldstreu als Enzianpulver verkauft worden. Als Semen Foenugraeci pulv. ist neuerdings mehrfach von mir das Pulver der ganzen Früchte angetroffen worden. Radix Valerianae pulv. enthielt überhaupt keinen Baldrian, sondern bestand ausschließlich aus dem gemahlenen, aus Unkrautwurzeln usw. bestehenden Abfall, der beim Auskämmen der frisch geernteten Baldrianwurzel erhalten wird. Neben den aus fremden Pflanzenteilen bestehenden unzulässigen Beimengungen werden neuerdings in Drogenpulvern unerhört hohe Mengen von Mineralstoffen (Sand, Erde) gefunden. Bei Wurzeldrogen könnte das noch verständlich, wenn auch nicht statthaft erscheinen, bei Blatt-, Kraut-, Blüten-, Frucht- usw.Drogen können die manchmal gefundenen hohen Mengen nicht anders als dreiste und plumpe Fälschungen bezeichnet werden. So fand ich in Fructus Anisi pulv. bis 60%, bei Radix Valerianae pulv. bis 40%, bei Folia Stramonii pulv. bis 25% Sand und Erde, den

natürlichen Aschegehalt dieser Drogen abgerechnet. Wenn man nicht annehmen will, daß in derartigen Fällen der Sand mit Absicht beigemengt worden ist, bleibt keine andere Erklärung übrig, als die, daß die Drogenschneide- und Pulverisieranstalten sämtlichen Abfall von der Reinigung der Ganzdrogen und sämtliche Absiebsel, die beim Schneiden der Drogen abfallen und die natürlich auch sämtlichen den Ganzdrogen anhängenden Schmutz enthalten, mit den wahrscheinlich ungereinigten, zum Pulvern bestimmten Drogen zusammen zu Pulver vermahlen, obgleich sie es immer bestreiten.

Die Reinheitsprüfung der Drogenpulver gliedert sich nach dem Gesagten in den Nachweis unzulässiger vegetabilischer und den mineralischer Beimengungen.

Wie schon oben erörtert, haben gleichnamige Organe verschiedener Pflanzen zwar oft einen im allgemeinen gleichartigen anatomischen Aufbau, aber die Gestalt, Größe und Anordnung ihrer Zellen und Zellverbände ist bei ihnen doch mehr oder weniger deutlich verschieden. Darauf beruht ja, wie wir gesehen haben, der Identitätsnachweis der Drogen und Drogenpulver. Man kann aber diese Tatsache auch zum Reinheitsnachweis der Drogenpulver benutzen. Denn wenn ein Pulver aus einer durch Beimengung gleichnamiger Organe anderer Pflanzen gefälschten Droge hergestellt wurde, muß die Fälschung Zellen in das Pulver bringen, die von denen der reinen Droge mehr oder weniger abweichen. Wird nun gar ein Pulver durch ein ungleichnamiges Organ derselben oder einer anderen Pflanze (z. B. Blätter durch Stengelteile) gefälscht, so werden vermutlich die Zellen der Fälschung noch stärker von denen der reinen Droge verschieden sein. Der Nachweis der Fälschung erfolgt also durch Aufsuchung abweichender Zellformen, und daraus ergibt sich, daß ein Pulver als rein gelten muß, wenn andere Zellformen als die normalerweise in ihm enthaltenen darin nicht gefunden werden. Man könnte aus diesem Satz die Folgerung ziehen, daß es auch für die Reinheitsprüfung der Drogenpulver genügt, wenn das Arzneibuch die im reinen Pulver enthaltenen Zellformen beschreibt, weil der Apotheker bei der mikroskopischen Prüfung abweichende Zellformen finden und als nicht zur reinen Droge gehörig erkennen muß. So einfach liegt die Sache aber doch keineswegs. Denn erstens sind die Abweichungen der Form bei den nicht in das reine Pulver gehörigen Zellen öfters so wenig auffällig, daß es billigerweise nicht zu verlangen ist, daß jeder sie sofort erkennt, und zweitens enthalten sämtliche Drogen Beimengungen, die, streng genommen, nicht darin sein sollten, oder deren Gegenwart wenigstens nicht beabsichtigt ist. Die Drogen sind eben in großen Mengen zu erntende und zu reinigende Naturprodukte, und die restlose Entfernung der bei der Ernte den gesammelten Pflanzenteilen noch anhaftenden fremden Gebilde oder Organe (Stengelreste an Wurzeln, Blütenstiele an Blüten, Flechten an Rinden) ist eben der großen zu bewältigenden Mengen wegen nicht durchführbar, bzw. die für sie aufzuwendenden Kosten würden in stärkstem Mißverhältnis zu der zu erzielenden Verbesserung der Drogen stehen. Diese Tatsachen machen es notwendig, daß dem Apotheker für die Prüfung der

Drogenpulver vom Arzneibuche Hinweise darauf gegeben werden, welche abweichenden Zellformen für das Vorliegen einer Fälschung beweisend sind, und das neue Arzneibuch bringt denn auch solche Hinweise in großer Zahl, und es hat sie zu kurzen und präzisen Prüfungsvorschriften zusammengefaßt. Wo es nur irgend anging, sind den Vorschriften in Klammern die Namen der nachzuweisenden Fälschungen beigefügt. Zur Ausarbeitung dieser Prüfungsvorschriften war es erforderlich, alle bisher bekanntgewordenen Fälschungsmittel daraufhin zu untersuchen, welche Zellformen für ihr Pulver besonders charakteristisch sind, ferner ob diese Zellformen von denen des echten Drogenpulvers zur sicheren Unterscheidung auch durch weniger geübte Untersucher hinreichend verschieden sind, endlich ob sie im Fälschungsmittel so zahlreich auftreten, daß sie in Mischung mit echter Droge unter keinen Umständen übersehen werden können. Bei diesen Arbeiten stellte es sich heraus, daß nicht bei allen Fälschungsmitteln sich Zellformen auffinden ließen, die diesen Bedingungen genügten. Daher mußte wieder die Mikrochemie zu Hilfe genommen werden. Bei der Auswahl der in der Literatur bisher veröffentlichten und bei der Aufsuchung neuer Mikroreaktionen mußte darauf Bedacht genommen werden, daß die Reagenzien mit den Bestandteilen der Fälschungsmittel deutliche Fällungen oder intensive Färbungen geben müssen, mit den Bestandteilen der echten Drogen aber nicht reagieren dürfen. Leider ist es nicht in allen Fällen, in denen auf die Mikrochemie zurückgegriffen werden mußte, gelungen, derartige zweckentsprechende Reaktionen aufzufinden. Da die Autoren des Arzneibuches sich nicht entschließen konnten, mikrochemische Reaktionen aufzunehmen, die nicht unter allen Umständen auch in der Hand des weniger Geübten eindeutige Resultate und sichere Urteile verbürgten, muß zugestanden werden, daß das neue Arzneibuch die eine oder andere Droge enthält, deren Pulver noch nicht auf *alle* bisher in der Literatur erwähnten Fälschungsmittel geprüft werden können. Das ist zweifellos ein Übelstand, aber es ist zu bedenken, daß die vom Arzneibuch gegebenen Vorschriften wenigstens einen Teil der üblichen Fälschungsmittel zu erkennen gestatten, während beim fünften Arzneibuch selbst dies nicht oder kaum möglich war, ferner, daß es sich in den in Rede stehenden Fällen um Drogen handelt, die als feine Pulver in Rezeptur und Handverkauf wohl niemals vorkommen, sondern nur als grobe Pulver zur Bereitung von Tinkturen und Fluidextrakten usw. gebraucht werden. Bei diesem Verwendungszweck kann sich der Apotheker aber sehr leicht vor dem Ankauf gefälschter Ware schützen, indem er Ganzdroge, die ja ohne weiteres auf Reinheit zu prüfen ist, kauft und im Bedarfsfalle die relativ kleinen, zum Ansatz von 500 g bis 1 kg Tinktur nötigen Mengen durch ein- bis zweimaliges Mahlen auf einer einfachen Handmühle in ein zwar nicht ganz gleichmäßiges und elegantes, aber sicher reines grobes Pulver verwandelt. Dies war übrigens auch die Absicht der Arzneibuchkommission, als sie die Forderung aufstellte, daß Tinkturen aus groben Pulvern herzustellen sind.

Zur Durchführung der mikroskopischen Reinheitsprüfung dienen dieselben Präparate, die schon für die Identitätsprüfung angefertigt

waren, man sucht in ihnen die vom Arzneibuch namhaft gemachten Zellformen auf. Hierauf ist besondere Sorgfalt dann zu verwenden, wenn das Arzneibuch sagt, daß die betr. Zellform überhaupt nicht vorhanden sein darf und wenn aus dem in Klammern beigefügten Namen der nachzuweisenden Verunreinigung hervorgeht, daß es sich um eine giftige Verunreinigung handelt. In solchen Fällen sind mindestens 5 bis 10 Präparate genau durchzumustern, und wenn auch nur einmal die betr. Zellform gefunden wird, ist die Ware zu beanstanden. Ein Beispiel einer solchen Droge ist Fructus Anisi. Glücklicherweise hat, soweit ich sehe, die Literatur noch nicht über Vergiftungsfälle mit Anis zu berichten gehabt, es ist aber Tatsache, daß schon mehrfach in italienischem Anis, auf den wir, solange Rußland nicht liefert, werden Bedacht nehmen müssen, sehr erhebliche Mengen von Coniumfrüchten (man spricht von über 20%) und Bilsenkrautsamen gefunden worden sind. Ich habe beide Verunreinigungen noch nicht im Anis gefunden, wohl aber fand ich die ebenfalls giftigen Früchte von Aethusa cynapium, die auch von anderer Seite schon beobachtet worden sind. Bedenkt man nun, daß Anisaufgüsse ganz kleinen Kindern gegeben werden, und daß, wie ich fand, nicht unerhebliche Mengen der Alkaloide in die Aufgüsse übergehen, so wird klar, daß schon Beimengungen von nur 0,5% unter Umständen gefährlich sind, daher bei der Reinheitsprüfung gefunden werden müssen. Es hat sich nun durch Versuche herausgestellt, daß der Nachweis von Hyoscyamus und Aethusa leichter und viel sicherer durch die mikroskopische Kontrolle als auf chemischem Wege durch den Nachweis der Alkaloide erfolgt, und daß man bei sorgfältiger Beobachtung sogar noch kleinere Mengen als 0,5% sicher nachweisen kann; Hyoscyamus wird an den Zellen der Samenepidermis, Aethusa an den mit zarten, verholzten Spiralleisten versehenen Zellen des Fruchtwandparenchyms erkannt. Conium ist mikroskopisch ebenfalls in kleinen Mengen nachweisbar, doch erscheint der mikrochemische Nachweis des Coniins schärfer und für den in der Mikroskopie weniger Geübten sicherer, weshalb diese Nachweisart Aufnahme in das Arzneibuch gefunden hat. Die Prüfungsvorschrift des fünften Arzneibuches auf Conium ist ganz unzulänglich.

Die Beimengung von Schmutz und Erde zu Drogenpulvern wird durch die Bestimmung ihres Verbrennungsrückstandes nachgewiesen. Statt der bisherigen, umständlichen Veraschungsmethode ist die viel bequemere von Fromme getreten. Die bisherige Methode hatte den Nachteil, daß nach der Verkohlung des Pulvers besonders bei alkalireichen Drogen die Verbrennung der Kohle äußerst langsam erfolgte, weil die Alkalisalze schmolzen und die Kohle durchtränkten, ferner daß unter der Einwirkung der glühenden Kohle eine Reduktion und Verflüchtigung von Alkali zu befürchten war. Bei der Methode von Fromme wird die Droge mit einer gewogenen Menge von ausgeglühtem Sand gemischt und verascht. Da die Pulverteilchen im Sande verteilt sind, können sie bei der Verkohlung nicht mehr zu einer kompakten Masse zusammenkleben, und da sie mit der im Sande überall vorhandenen Luft reichlich in Berührung sind, geht die Veraschung rasch vor sich, so daß das zeit-

raubende Auslaugen der Kohle und das Abdampfen der Lösung wegfällt. Nach Beendigung einer Bestimmung ist der Tiegel ohne weiteres für die nächste Bestimmung verwendungsbereit.

Das Frommesche Verfahren ist nahezu in allen Fällen anwendbar. Denn bei den meisten Drogen schwankt der natürliche Aschegehalt in so engen Grenzen, daß schon eine geringe Überschreitung des vom Arzneibuch zugelassenen Höchstgehaltes mit Sicherheit auf eine nicht ordnungsgemäße Beschaffenheit des Pulvers schließen läßt. Bei Rhabarber jedoch schwankt der natürliche Aschegehalt reiner Droge in den sehr weiten Grenzen von 5 bis beinahe 30%. Würde das Arzneibuch nun einfach 30% als Höchstgehalt zulassen, so könnte eine Droge mit 5% natürlichem Aschegehalt mit vollen 25% Sand gemischt werden, ohne daß der Apotheker es bei der Aschebestimmung merken würde. Beim Rhabarber muß daher neben der Asche auch der in ihr enthaltene, in verdünnter Salzsäure unlösliche Anteil, der Sand, bestimmt werden, und deshalb kann bei dieser Droge das Frommesche Verfahren nicht zur Anwendung gelangen, sondern die Veraschung muß nach der Methode des bisherigen Arzneibuches vorgenommen werden.

4. Die Methoden zur Gehaltsbestimmung.

Bei manchen Drogen ist endlich außer der Identitäts- und Reinheitsprüfung noch eine Gehaltsbestimmung auszuführen. Die Gründe dafür sind folgende:

Seit längerer Zeit schon ist bekannt, daß der Gehalt der Drogen an wirksamer Substanz und damit ihre Wirksamkeit keineswegs konstant sind. So zeigen Fingerhutblätter aus den Vogesen und den deutschen Mittelgebirgen ganz verschiedene Wirksamkeit, Mutterkorn aus Rußland, Deutschland oder Spanien ganz verschiedenen Gehalt an den nach der Methode von Keller-Fromme bestimmbaren Stoffen, die man früher (allerdings mit Unrecht) als die wirksamen Stoffe angesehen hat. Derartige Erscheinungen können verschiedene Gründe haben. Man kann sich vorstellen, daß in den Gegenden, in denen eine bestimmte Arzneipflanze eine hochwertige Droge liefert, der Nährstoffgehalt und die physikalischen Eigenschaften des Bodens für die Entstehung der heilkräftigen Stoffe in der betr. Pflanze ganz besonders günstig sind, und diese Anschauung findet eine Stütze in der bei Kulturversuchen mit Arzneipflanzen vielfach bestätigten Tatsache, daß sorgfältige Vorbereitung des Bodens und rationelle Düngung manche Pflanzen gehaltreicher machen. Man wird ferner annehmen dürfen, daß auch klimatische Faktoren von erheblichem Einfluß auf die Produktion der wirksamen Stoffe in der Pflanze sind, und in der Tat ist denn auch durch mehrjährige Beobachtung einiger Arzneipflanzen in einem bestimmten Gebiete nachgewiesen worden, daß sowohl bei Alkaloid- wie auch bei Glucosidpflanzen der Gehalt in warmen, sonnenscheinreichen Sommern nicht unwesentlich höher war als in kühlen Sommern. Und endlich wird man daran denken dürfen, daß in ähnlicher Weise, wie es von unseren Kulturpflanzen bekannt ist, die Arten unserer Arzneipflanzen sich aus einer Anzahl von Rassen und Formen zusammen-

setzen, die sich in ihrem Gehalt an bestimmten, vom Menschen therapeutisch benutzbaren Stoffen unterscheiden. Auch für diese Anschauung ist neuerdings beweiskräftiges, experimentelles Material beigebracht worden. Es liegt auf der Hand, daß u. U. alle 3 Faktoren, die den Gehalt der Arzneipflanzen und Drogen beeinflussen können und die wir als den Boden-, den Klima- und den Rassenfaktor kurz bezeichnen können, zusammenwirken, und daß dabei extrem hochwertige, extrem gehaltsarme oder mit mittlerem Gehalt ausgestattete Drogen erzeugt werden können.

In der Praxis können zu den eben erwähnten Ursachen des geringen Gehaltes an wirksamer Substanz noch zwei weitere hinzukommen, die unsachgemäße Aufbewahrung, der zufolge wirksame Stoffe verdunsten oder sich zersetzen können, und die Fälschung durch Zumischung wertloser Produkte oder durch Extraktion der wirksamen Stoffe.

Da nun nur gehaltvolle Drogen die von ihnen erwarteten Wirkungen am Krankenbette ausüben können, haben die Kulturstaaten schon seit längerer Zeit ihren Apothekern die Gehaltsprüfung wichtiger Drogen zur Pflicht gemacht und deshalb in ihren Arzneibüchern Vorschriften für die Ausführung derartiger Prüfungen gegeben. Daß dabei nicht alle stark wirkenden Drogen gleichmäßig behandelt werden konnten, hat mehrere Gründe. Wenn z. B. der Prüfungszweck nur durch einen ganz unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Material und Apparaten erreichbar ist, kann billigerweise die Vornahme derartiger Untersuchungen in allen Apotheken vom Gesetzgeber nicht verlangt werden, und die deutschen Arzneibuchkommissionen haben deshalb mit Recht auf die Aufnahme von Gehaltsbestimmungen in die deutschen Arzneibücher so lange verzichtet, bis seitens der Wissenschaft Methoden von genügender Schärfe und bequemer Ausführbarkeit aufgefunden waren. In anderen Fällen standen verläßliche, d. h. stets übereinstimmende Werte liefernde Methoden zur Bestimmung der im übrigen genau bekannten, für die Wirkung in Betracht kommenden Stoffe nicht zur Verfügung, und die Einführung von Gehaltsbestimmungen bei solchen Drogen mußte daher vertagt werden, bis auf Grund eines umfangreichen experimentellen Materials ein sicheres Urteil über die Zuverlässigkeit der vorzuschreibenden Methode gewonnen werden konnte. Bei manchen Drogen endlich sind wir über die wirksamen Bestandteile trotz aller auf ihre Erforschung verwendeten Mühe noch mehr oder minder unvollkommen unterrichtet, und daher können uns zu ihrer quantitativen Bestimmung geeignete Methoden noch gar nicht zur Verfügung stehen. So kam es, daß die ersten Gehaltsbestimmungen, die in einem deutschen Arzneibuch Aufnahme gefunden haben, Alkaloiddrogen und Drogen mit anderen leicht in reinem Zustande isolierbaren und infolge leichter Reaktionsfähigkeit bequem wäg- oder meßbaren wirksamen Stoffen betrafen. Zu letzteren gehören die bitteren Mandeln, auf die die Gehaltsbestimmung des Bittermandelwassers anwendbar ist, und die Senfsamen.

In dem langen, seit dem Erscheinen des 5. Deutschen Arzneibuches verstrichenen Zeitraume hat nun aber die Wissenschaft so-

wohl in der Erforschung der wirksamen Bestandteile der Drogen wie in der Auffindung von zu ihrer Bestimmung geeigneten Methoden Fortschritte gemacht, und der mit der Vorbereitung eines neuen Arzneibuches beauftragte Ausschuß hatte sich demgemäß mit der Frage zu beschäftigen, für welche Drogen Gehaltsbestimmungen erwünscht oder notwendig erscheinen und ob für diese Drogen Prüfungsmethoden existieren, die in angemessener Zeit ohne großen Aufwand von Kosten mit den im Apothekenlaboratorium vorhandenen Apparaten ausgeführt werden können und auch in der Hand zahlreicher Untersucher stets übereinstimmende Resultate ergeben. Der Ausschuß hat sich auf Grund des ihm vorgelegten Materials über die Qualitätsprüfung handelsüblicher Drogen und auf Anregung von pharmokologischer Seite davon überzeugt, daß eine vermehrte Einführung von Gehaltsprüfungsvorschriften in das Arzneibuch notwendig ist, und er hat sich deshalb für die Aufnahme von Prüfungsmethoden in den Fällen entschieden, in denen ihm die nach obigem an die Methoden zu stellenden Anforderungen erfüllt zu sein schienen.

Bei denjenigen Drogen, bei denen exakte Gehaltsbestimmungen fehlen oder wegen zu großer Umständlichkeit nicht zur Aufnahme in das Arzneibuch geeignet erscheinen, hat sich der Ausschuß außerdem die Frage vorgelegt, ob an ihrer Stelle Methoden aufgenommen werden können, die die Abschätzung der Qualität der Drogen mit Hilfe empirischer Zahlen bezwecken. Derartige Methoden sind vielfach in Gebrauch, man war sich aber darüber klar, daß für das Arzneibuch nur solche Methoden in Betracht kommen können, bei denen angenommen werden darf, daß die Höhe der Analysenwerte dem Gehalt der Drogenmuster an wirksamer oder charakteristischer Substanz proportional ist. Dies kann nur dann der Fall sein, wenn die Methoden den zu prüfenden Drogen angepaßt sind.

Von Stoffen, deren quantitativer Nachweis in den Drogen erwünscht erschien, sind zu nennen die Alkaloide, Glucoside (und unter diesen besonders die Herzgifte), ätherische Öle, Gerbstoffe, Saponine und Bitterstoffe.

a) Exakte Methoden.

Die Alkaloidbestimmungsmethoden sind seit längerer Zeit dem Apotheker geläufig, was das Arzneibuch auf diesem Gebiete an prinzipiell oder methodisch Neuem bringt, ist an anderer Stelle dieser Zeitschrift ausführlich erörtert, so daß hier nichts darüber zu sagen ist.

Zur Bestimmung der Glucoside stehen theoretisch drei Wege zur Verfügung, nämlich die Abscheidung und Wägung des Glucosides selbst, die Spaltung des Glucosides mit Hilfe von Enzymen oder durch Kochen mit verdünnten Säuren und die darauf folgende Bestimmung des Aglucons, aus dessen Menge auf Grund der Spaltungsgleichung die Menge des Glucosides berechnet wird, und drittens die Bestimmung des bei der Spaltung des Glucosides

abgespaltenen Zuckers, aus dessen Menge wiederum die Menge des Glucosides berechnet wird. Zu diesen Methoden sei kurz bemerkt, daß das bisherige Arzneibuch schon Glucoside nach der zweiten Methode bestimmen ließ, allerdings ohne es deutlich zu sagen. Wenn nämlich das Arzneibuch das Senfsamenpulver einige Zeit mit Wasser stehen, dann das gebildete Senföl abdestillieren und titrimetrisch bestimmen ließ, so ist dies im Grunde genommen eine Bestimmungsmethode für das in den Samen enthaltene Senfölglucosid, man brauchte nur die gefundene Menge Senföl auf Glucosid umzurechnen. Eine ebenfalls unter diese Methodengruppe fallende Gehaltsbestimmung für Rhabarber ist für das neue Arzneibuch von mir vorgeschlagen worden, fand jedoch, besonders wohl, weil sie sich nicht auf die anderen Anthrachinondrogen ohne weiteres übertragen läßt, keine Gegenliebe. Nach dieser Methode werden die Glucoside durch Erhitzen mit Salzsäure bei Gegenwart größerer Benzolmengen gespalten und ihre Aglucone sofort in Benzollösung gebracht; aus dieser werden sie zwecks Reinigung in Natronlauge und nach Ansäuern der Lauge in Äther übergeführt, durch Ausschütteln des Äthers mit verschiedenen Flüssigkeiten weiter gereinigt, schließlich wieder in alkalische Lösung gebracht, in der ihre Menge durch kolorimetrischen Vergleich mit Lösungen von bekanntem Gehalt bestimmt wird.

Die dritte Methode zur Bestimmung der Glucoside, die Bestimmung des bei der Spaltung frei werdenden Zuckers, ist besonders von Bourquelot und seinen Mitarbeitern ausgebaut worden. Da zur Spaltung der Glucoside bei dieser Methode Säuren nicht verwendet werden dürfen, weil wohl jeder Drogenauszug Di- und Polysaccharide enthält, die bei Behandlung mit Säuren in der Wärme Monosen liefern und daher höheren Glucosidgehalt vortäuschen würden, benutzt Bourquelot zur Spaltung der Glucoside Emulsin. Bei der Fülle von Arbeit, die von der Kommission diesmal zu bewältigen war, war es nicht möglich, den aussichtsreichen Gedanken Bourqelots so gründlich bei den in Betracht kommenden Arzneibuchdrogen durchzuarbeiten, daß für die Apotheke brauchbare Bestimmungsvorschriften aufgestellt werden konnten. Die Sache mußte vertagt werden.

Nach allgemeiner Anschauung gehören zu den Glucosiden auch die Saponine. Auch für sie ist, weil ihre Aglucone in Wasser unlösliche Stoffe zu sein pflegen, die Methode der Agluconbestimmung von der Literatur vorgeschlagen worden. Diese Methode ist jedoch nicht anwendbar, weil man die Spaltungsgleichungen der Saponine nicht mit genügender Sicherheit kennt, um aus den erhaltenen Agluconmengen einen Rückschluß auf die vorhandenen Saponinmengen ziehen zu können. Ist doch die Darstellung der Saponine in chemischer Reinheit, die die Voraussetzung für die Auffindung der richtigen Spaltungsgleichung ist, bisher höchstens in ganz wenigen Ausnahmefällen gelungen. Man hat auch vorgeschlagen die Saponine in der Weise zu bestimmen, daß man sie aus den Drogenauszügen mit Barytwasser oder Bleisalzen (Bleiacetat und Bleiessig) niederschlägt, die gewaschenen Niederschläge trocknet und wägt, dann verascht. Aus dem Gewicht der Asche berechnete

man die in ihr enthaltene Menge des Metalls. Zog man diese vom Gewicht des Saponinniederschlages ab, so erhielt man die Menge der in ihm enthaltenen organischen Substanz, die man mit der gesuchten Saponinmenge identifizierte. Darin aber gerade liegt der Fehler der Methode. Es kann als ganz sicher angesehen werden, daß die mit Baryt oder Blei gefällte organische Substanz nicht mit dem in der Droge enthaltenen Saponin identisch ist. Da es auch sonstige Methoden zur Abscheidung der Saponine nicht gibt, und da auch die dritte Methode der Glucosidbestimmung, die Messung des bei der Spaltung frei werdenden Zuckers hier nicht in Frage kommen kann, weil man kein Enzym kennt, welches Saponine angreift, ist eine exakte Saponinbestimmungsmethode bisher unbekannt. Es können daher höchstens noch empirische Methoden in Frage kommen (s. u.).

Von den bekannten Methoden zur Gerbstoffbestimmung hat das Hautpulververfahren die größte Verbreitung gefunden, es ist jedoch seiner Umständlichkeit wegen für die Apotheke wenig geeignet. Es beruht auf der Definition der Gerbstoffe als der Summe derjenigen Stoffe eines zum Gerben geeigneten Pflanzenauszuges, die von der zu gerbenden Tierhaut gebunden werden, wobei die Haut in Leder übergeht. Zu seiner Ausführung zieht man die Droge in einer besonderen Apparatur erst mit kaltem, dann mit heißem Wasser aus, filtriert den Auszug zwecks Entfernung feinster, suspendierter Teilchen durch eine Berkefeldkerze, wobei die zuerst durchgehenden Anteile zu verwerfen sind, und dampft dann einen aliquoten Teil des Filtrates zur Trockne ein. Das Gewicht des bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Rückstandes wird festgestellt. Nun filtriert man eine größere Menge des klaren Pflanzenauszuges durch eine mehrere Zentimeter dicke Schicht von mit Chrom gebeizter, in ein lockeres, grobes Pulver verwandelter tierischer Haut, und verwirft wiederum die zuerst durchgehenden Anteile. Zur Vornahme dieser Filtration ist ein kleiner, einfacher Apparat erforderlich. Das Filtrat ist ganz oder nahezu farblos und ist gerbstofffrei. Ein gleich großer aliquoter Teil desselben wie der vorhin verwendete wird zur Trockne verdampft, der Rückstand bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und gewogen. Die Gewichtsdifferenz der beiden Trockenrückstände gibt die Menge Gerbstoff an, die in dem aliquoten Teil des Drogenauszuges enthalten war, aus der dann leicht der Prozentgehalt der Droge zu berechnen ist.

Seitdem nun Kobert entdeckt hat, daß Gerbstoffe die roten Blutkörperchen in defibriniertem Blut in charakteristischer Weise zusammenballen und zum raschen Ausflocken bringen, und daß bei dieser Reakion offenbar ein bestimmtes Mengenverhältnis zwischen Gerbstoff und Blutkörperchen eine Rolle spielt, steht ein neuer Weg zur Gerbstoffbestimmung offen. Kobert benutzte die Reaktion allerdings nur zur Bestimmung einer empirischen Zahl, nämlich der Verdünnung des Auszuges einer bestimmten Droge, die auf eine bestimmte Menge defibriniertes Blut noch gerade eben vollständig ausflockend einwirkte, erst Wasicky hat die Reaktion zu einer exakten Gerbstoffbestimmung ausgebaut. Die Methode Wasickys beruht auf folgenden Tatsachen: Bringt man in einer Reihe von

Reagenzgläsern stets die gleiche Menge (0.1 ccm) defibriniertes Blut mit wechselnden Mengen von in physiologischer Kochsalzlösung gelösten Gerbstoffen zusammen, so entstehen in allen Gläsern sich rasch absetzende Niederschläge von mit Gerbstoff beladenen Blutkörperchen. Ist die Gerbstoffmenge der Menge der Blutkörperchen äquivalent oder ist sie größer, so werden die Blutkörperchen vollständig gefällt, die überstehende Flüssigkeit ist also klar. Ist die Gerbstoffmenge aber kleiner als die den vorhandenen Blutkörperchen äquivalente Menge Gerbstoff, so fällt nur ein Teil der Blutkörperchen mit Gerbstoff beladen rasch aus, der Überschuß bleibt lange in der Schwebe und setzt sich erst ganz allmählich ab, die überstehende Flüssigkeit ist daher nach einigen Stunden noch zum Teil durch schwebende Blutkörperchen rötlich getrübt, nur ihre obersten Schichten sind infolge des beginnenden Sedimentierens des Überschusses der Blutkörperchen klar. Beschickt und ordnet man die Gläser so, daß die in ihnen enthaltenen Gerbstoffmengen von links nach rechts allmählich abnehmen, so muß das letzte der vollständige Ausflockung zeigenden Gläser dasjenige sein, in dem mit großer Annäherung Äquivalenz von Gerbstoff und Blutkörperchen angenommen werden darf. Setzt man unter Verwendung desselben Blutes gleichzeitig eine Serie Gläser mit einem Drogenauszug, eine zweite mit einer Tanninlösung passender Konzentration an, und stellt man in beiden Serien die Äquivalenzgläser fest, so kann man leicht die Drogenmenge d und die Tanninmenge t berechnen, die auf die gleiche Menge Blut (0.1 ccm) die gleiche Wirkung ausüben und dieser Blutmenge gerade äquivalent sind. Daraus folgt, daß die Drogenmenge soviel Gerbstoff enthält, wie der Tanninmenge entspricht, und aus der Proportion $d : t = 100 : x$ ergibt sich der Prozentgehalt der Droge an Gerbstoff, berechnet als Tannin.

Die Bestimmung wird am besten in der von mir vorgeschlagenen, in sehr zahlreichen Versuchen bewährten Weise wie folgt ausgeführt. Als Reagens dient defibriniertes Rinderblut, weil dieses am leichtesten zu beschaffen ist. Man bezieht es vom Schlachthof unter dem Namen „gerührtes", aber noch nicht mit Salz versetztes Rinderblut. Frisch aus der Ader gelassenes Blut gerinnt nämlich nach kurzer Zeit und würde sich für die Metzger zur Weiterverarbeitung nicht mehr eignen. Sie pflegen das Blut deshalb mit Reisigbesen alsbald kräftig umzurühren, wobei sich der die Gerinnung verursachende Eiweißstoff Fibrin an den Besen ansetzt, so daß er mit demselben aus dem Blut herausgehoben werden kann. Die Metzger pflegen auch alsbald dem gerührten Blut größere Mengen Kochsalz zuzusetzen, es ist darauf zu achten, daß dieser Kochsalzzusatz noch nicht stattgefunden hat. Zur Entfernung der letzten Fibrinanteile wird das Blut durch ein Watteflöckchen filtriert, dann mit physiologischer Kochsalzlösung (0.9% NaCl, kein Alkalizusatz!) im Verhältnis 1 : 20 verdünnt. Die Drogenauszüge werden mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt, und zwar bei Drogen, die erfahrungsgemäß etwa 10 bis 20% Gerbstoff enthalten, im Verhältnis 1.0 : 100 ccm, bei Drogen mit höherem Gehalte in stärkerer Verdünuung, bei Gallae z. B. 0.2 : 100 ccm. Das Tannin löst man 0.1 g : 100 ccm physiologischer

Kochsalzlösung. Nun beschickt man je 12 Reagenzgläser mit Drogenauszug bzw. Tanninlösung und Blut in folgender Weise:

Reagenzglas Nr.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Drogenauszug bzw. Tanninlösung ccm	7.8	6.3	5.0	4.0	3.2	2.6	2.1	1.7	1.4	1.1	0.9	0.7
Physiolog. Kochsalzlösung . . . . ccm	0.2	1.7	3.0	4.0	4.8	5.4	5.9	6.3	6.6	6.9	7.1	7.3
Blutverdünnung 1:20 ccm	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.

Nach Umschütteln der Mischungen bleiben die Gläser 6 Std. ruhig stehen. Sie bieten dann das Bild der Figur 1, in den Gläsern am Anfang der Serie sind alle Blutkörperchen zur Ausflockung gebracht, gegen das Ende der Serie hin sind die über den Niederschlägen stehenden Flüssigkeiten mehr oder weniger rötlich getrübt, und es ist deutlich zu sehen, daß in allen Gläsern die überschüssigen Blutkörperchen mit gleicher Geschwindigkeit sedimentieren. Dieser Umstand erleichtert dem Untersuchenden die Auffindung des Äquivalenzglases sehr; in der Figur ist es das Glas VII.

Gesetzt nun, der Drogenauszug sei in der Konzentration 1.07 g : 100 ccm hergestellt gewesen, das Äquivalenzglas sei das Glas VI gewesen, die Tanninlösung enthalte in 100 ccm 0.098 g Tannin, und Äquivalenz sei im Glas VII festgestellt. Dann enthält das Glas VI der Drogenreihe 0.02782 g Droge, das Glas VII der Tanninreihe 0.002058 g Tannin. Der Prozentgehalt der Droge an Gerbstoff, ausgedrückt als Tannin, ist deshalb nach der Proportion

$$0.02782 : 0.002058 = 100 : x$$

gleich 7.3%.

Im allgemeinen wurden sowohl von W a s i c k y wie von meinen Mitarbeitern und mir bei verschiedenen Drogen nach dieser Methode Werte erhalten, die mit den nach der Hautpulvermethode erhaltenen Zahlen gut übereinstimmten. Eine solche Übereinstimmung war nicht ohne weiteres zu erwarten, denn es besteht durchaus die Möglichkeit, daß gewisse Stoffe vom Hautpulver adsorbiert werden und sonach unter den Begriff „Gerbstoffe" fallen, dennoch aber mit Blutkörperchen nicht reagieren. Ferner besteht die Möglichkeit, daß gleiche Mengen von Gerbstoffen verschiedener Gerbstoffklassen (z. B. der Tannin- und der Catechinreihe) verschieden hohes Ausfällungsvermögen gegen rote Blutkörperchen zeigen. In der Tat wurde denn auch bei einer Droge, nämlich Catechu, Übereinstimmung der Resultate nach beiden Methoden auch nicht im entferntesten erzielt. Nach der Hautpulvermethode wurden 70%, nach der Blutmethode nur etwa 6% Gerbstoff gefunden. Zur Aufklärung der starken Verschiedenheit der Resultate wurden 25 g der gleichen Catechuprobe mit Essigester wiederholt ausgekocht, der unlösliche Rückstand getrocknet. Er wog über 20 g und sei hier mit A bezeichnet. Das Filtrat

wurde im Vakuum vom Essigester befreit und auf Catechin verarbeitet, wobei etwas mehr als 1 g reine Kristalle neben einer kleinen Menge nicht ganz reiner gewonnen wurde. Die von den Kristallen getrennte Mutterlauge lieferte nach vorsichtigem Verdampfen eine lichtbraune, glasartige Masse B. Sie wog etwas mehr als 2.6 g. Aliquote Teile aller 3 Fraktionen wurden in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und mit Blut in Gläserreihen angesetzt, und zwar Catechin 0.5 : 100, Fraktion A 5.0 : 100, B 0.19 : 100 ccm. Gleichzeitig wurde auch eine Lösung des Catechupulvers 0.7 : 100 in einer Serie mit demselben Blut angesetzt. Ausflockung trat ein bei

Catechin überhaupt nicht,
Fraktion A bis Glas III
Fraktion B bis Glas VII
Catechu bis Glas III

Hieraus berechnet sich die Anzahl Kubikzentimeter einer 1%igen Blutverdünnung, deren Blutkörperchen durch die Gesamtmenge der drei Fraktionen und des Catechu ausgeflockt werden könnten, für

Catechin zu . . .	0 ccm
Fraktion A zu . . .	808 ccm
Fraktion B zu . . .	6515 ccm
Summa	7323 ccm
Catechu zu	7125 ccm.

Diese Bestimmungen zeigen einmal, daß die Methode übereinstimmende Werte liefert, zweitens, daß der auf Blut wirkende Gerbstoff in der Fraktion B steckt, daß also die Blutmethode eine Bestimmungsmethode für den Gerbstoff B ist, während nach der Hautpulvermethode auch A zum größten Teil mitbestimmt wird.

Dieser interessante Befund ließ es erwünscht erscheinen, eine noch größere Anzahl von Gerbstoffdrogen mit zu verschiedenen Gerbstoffklassen gehörigen Gerbstoffen ähnlichen vergleichenden Untersuchungen zu unterwerfen, ehe das Verfahren als offizielle Arzneibuchmethode eingeführt wird. Die Vertagung der Aufnahme der Methode in das Arzneibuch erschien weiterhin auch deshalb erwünscht, weil es merkwürdigerweise verschiedenen Herren, die die Methode an denselben Drogenmustern durchprobierten, die ich benutzt hatte, nicht gelang, zu mit den meinen genau übereinstimmenden Resultaten zu kommen. Das merkwürdigste dabei war, daß einer der Herren bei allen Mustern etwa 11 Zehntel der von mir gefundenen Gerbstoffmenge fand, während der andere in allen Fällen etwa nur 8 Zehntel von meinen Zahlen nachweisen konnte. Dies merkwürdige Ergebnis läßt kaum eine andere Deutung zu, als die, daß die Herren und ich nicht genau die gleiche Methode zur Extraktion des Gerbstoffes aus der Droge benutzt haben, woraus folgen würde, daß vor Einführung der Methode in das Arzneibuch zunächst durch vergleichende Versuche die beste Extraktionsmethode festgestellt werden muß.

Es ist übrigens auch die Frage aufgeworfen worden, ob für Gerbstoffdrogen eine Gehaltsbestimmung von erheblicher Wichtigkeit

ist. Obgleich die Gerbstoffe nicht zu den stark wirkenden Arzneimitteln gehören, glaube ich die Frage glatt bejahen zu müssen. Es hat sich nämlich bei der Kontrolle besonders der im Handel befindlichen Pulver gezeigt, daß die Gerbstoffe sich häufig ziemlich rasch in den Pulvern verändern und in Stoffe (Phlobaphene) übergehen, die von den Pharmakologen für therapeutisch wertlos gehalten werden. Da der Patient vom Apotheker die Lieferung wirksamer Drogen und Präparate zu verlangen berechtigt ist, und da die Handelspulver z. T. überhaupt keinen Gerbstoff mehr enthalten, so daß ihre wässerigen Auszüge mit Eisensalzen keine Färbungen mehr geben, scheint es mir angebracht, die Apotheker auf diese Verhältnisse aufmerksam zu machen und sie durch zweckentsprechende Prüfungsvorschriften in die Lage zu versetzen, eine wirksame Kontrolle auch dieser Drogen auszuüben.

Die Durchführbarkeit einer exakten Bestimmung der ätherischen Öle in den aromatischen Drogen begegnete zunächst erheblichen Zweifeln, die sich auf die Tatsache stützten, daß der Gehalt dieser Drogen an ätherischem Öl von Autoren, die nach verschiedenen Methoden arbeiteten, so verschieden beziffert wurde, daß man kaum glauben kann, daß die untersuchten Drogenmuster tatsächlich so stark verschiedenen Gehalt gehabt haben. So schwanken z. B. die Angaben der Literatur über den Gehalt der Fructus Anisi an Anisöl von weniger als 1 bis über 7%, während in den Fabriken ätherischer Öle wohl nur ganz ausnahmsweise über 3% Ausbeute erhalten wird. Das legt die Vermutung nahe, daß die befolgten Bestimmungsmethoden mindestens z. T. unrichtige Werte ergeben haben, und in der Tat halten viele der bisher vorgeschlagenen Methoden strenger Kritik nicht stand.

Da als ätherisches Öl die Summe der mit Wasserdampf flüchtigen Drogenbestandteile bezeichnet wird, sollte man annehmen, daß alle Methoden die Isolierung des ätherischen Öls durch Wasserdampfdestillation benutzen würden. Dies ist jedoch nicht der Fall. So hat man vielfach das ätherische Öl in der Weise bestimmt, daß man die Droge mit Äther oder niedrig siedendem Petroläther auszog, das Filtrat verdunstete, den Rückstand wog, ihn dann bei 100 oder 110° bis zur Gewichtskonstanz hielt und die durch die Erhitzung verursachte Gewichtsabnahme als das Maß für den Gehalt an ätherischem Öl ansah. Meist wurden so recht hohe Zahlen gefunden, die jedoch dem wahren Gehalt der Droge nicht entsprechen und unter sich nicht gut übereinstimmen. Ein anderes auf Differenzwägung beruhendes Verfahren besteht darin, einen Teil der Droge bei 130° bis zur Gewichtskonstanz zu trocknen, wobei sie Wasser und ätherisches Öl abgibt, und in einem anderen Teil das Wasser allein zu bestimmen durch Destillation einer Aufschwemmung des Drogenpulvers in Xylol vom Siedepunkt 130°. Das Destillat wird in einem graduierten Gefäß aufgefangen und nach Trennung der Schichten die Wassermenge bestimmt. Die Differenz der beiden Bestimmungen zeigt die Menge des ätherischen Öles an. Gegen diese Verfahren sind besonders der hohen Erhitzung wegen Einwendungen zu erheben, außerdem sind sie für die Apotheke zu umständlich.

Von den die Wasserdampfdestillation benutzenden Methoden konnte für das Arzneibuch nur eine möglichst genaue, aber leicht und ohne besondere Apparatur ausführbare in Betracht kommen. Die nächstliegende unter den möglichst einfachen Methoden ist zweifellos die, das ätherische Öl nach der Dampfdestillation dem Destillat durch ein niedrig siedendes organisches Solvens im Scheidetrichter zu entziehen und das Öl nach Verjagung des Solvens zu wägen. Da die analytische Wage auf 1 mg genau ziehen muß, sind 40 bis 50 mg genau genug auf ihr zu wägen, die kleine Menge von 10 g Droge würde mithin auch in den Fällen zur Bestimmung genügen, in denen die Droge nur 0.4 bis 0.5% Öl enthalten würde. In der Literatur sind mehrere Vorschläge hinsichtlich der Ausführung der Wasserdampfdestillation gemacht worden, am einfachsten und vollkommen ausreichend ist es, die mindestens grob gepulverte Droge einige Zeit mit einer größeren Menge Wasser stehen zu lassen und dann das Öl durch Kochen der Mischung überzutreiben, Nicht unwichtig ist dabei die Form des Kochkolbens und die Anordnung des Kühlers. Am besten bewährt hat sich ein Rundkolben, der so groß ist, daß die Mischung aus Drogenpulver und Wasser ihn nicht bis zur Hälfte füllt. Da nämlich die Mischung beim Beginn des Kochens ziemlich stark schäumt, und da bei dieser Anordnung der Kolben sich über der siedenden Flüssigkeit noch erweitert, wird der Schaum durch die in der Mitte der Flüssigkeit aufgeworfenen Dampfblasen gegen die Kolbenwand gedrängt, wo er genügend Platz zur Ansammlung bis zum allmählichen Zerfall findet. In einem gleich großen Erlenmeyerkolben jedoch wird er wegen der konischen Form heftig nach oben gedrängt und sehr leicht in den Kühler übergetrieben. Der Kühler soll senkrecht, nicht schräg absteigend sein, damit sich Öltröpfchen oder Kriställchen nicht im Kühler festsetzen können.

Nach beendeter Destillation wird das Destillat mit einem niedrig siedenden, organischen Solvens ausgeschüttelt, nachdem es zur Herabsetzung des Löslichkeit des Öls im Wasser mit Kochsalz gesättigt worden ist. Das von Brandt und Wolf vorgeschlagene und vom Arzneibuch vorgeschriebene Pentan, das denselben Siedepunkt wie Äther hat, hat gegenüber diesem den großen Vorteil, daß es beim Ausschütteln kein Wasser aufnimmt, nach Trennung der Schichten daher sofort abdestilliert werden kann. Natürlich kann man auch Äther zum Ausschütteln benützen, die Resultate werden bei seiner Verwendung sogar um eine Kleinigkeit höher, da er wohl ein noch besseres Lösungsmittel ist, aber man muß ihn nach Trennung der Schichten erst auf ein bestimmtes Volumen (z. B. 100 ccm) bringen. durch mehrstündiges Stehenlassen über wasserfreiem Natriumsulfat trocknen, einen aliquoten Teil abdestillieren und endlich auf die Gesamtmenge umrechnen.

Der mit anscheinend erheblicheren Fehlerquellen behaftete Teil der Bestimmung ist die Trennung von Öl und Lösungsmittel. Es darf sich mit dem verjagten Lösungsmittel kein Öl verflüchtigen, es darf andererseits kein Lösungsmittel im Öl zurückbleiben. Um die erste Bedingung zu erfüllen, wählt man ja Solventien von möglichst niedrigem Siedepunkt, außerdem wurde vorgeschlagen, das Lösungsmittel bei gewöhnlicher Temperatur abzudunsten. Aber gerade dieser Vor-

schlag führt unter Umständen zu Fehlern. Geschieht die Verdunstung nämlich langsam an der Luft, so ist schwer zu entscheiden, wann die letzte Spur des Solvens verschwunden ist, außerdem kann bei der langen Dauer der Prozedur auch Öl mitverdunsten, beschleunigt man die Verdunstung durch Überleiten eines Luftstroms, so tritt so starke Verdunstungskälte auf, daß man, um die Verunreinigung des Öls mit aus der Luft niedergeschlagenem Wasser zu vermeiden, die Luft durch besondere Apparate vorher völlig trocknen muß, da einmal in das Öl gelangtes Wasser nicht ohne starken Ölverlust zu entfernen, in diesem Falle die Bestimmung also mißlungen ist. Das Abdestillieren des Solvens bei seiner nur wenig über der Normaltemperatur liegenden Siedetemperatur erscheint daher einfacher und mit keiner Fehlerquelle behaftet. Man muß sich indessen gegenwärtig halten, daß es nicht gelingen k a n n , das Pentan vollständig aus dem Siedekölbchen in die Vorlage überzutreiben, denn wenn auch der letzte Tropfen vergast ist, so füllt sein Dampf noch das Siedekölbchen aus und wird sich beim Auseinandernehmen des Apparates und bei dessen Abkühlung wieder kondensieren, so daß das Öl mit Pentan gemischt zur Wägung gelangen würde. Einige Autoren leiten daher während der Destillation Luft durch das Siedekölbchen, doch wird die Apparatur durch die notwendige Trocknung der Luft wieder komplizierter und außerdem besteht die Gefahr, daß dabei merkliche Mengen von Öl entführt werden. Hingegen hat sich das vom Arzneibuch vorgeschriebene Verfahren in Hunderten von Analysen sehr bewährt. Man wägt das Kölbchen und einen d a n e b e n gelegten, kleinen Siedestein zusammen, gibt die Pentanlösung in das Kölbchen, wirft d a n n e r s t das Siedesteinchen hinein (nicht vorher!), stellt es auf das mäßig angeheizte Wasserbad, indem man es mit dem Kühler verbindet und destilliert das Pentan ab. Meist wird das Siedesteinchen aus der zurückbleibenden kleinen Ölmenge weit herausragen, gleichwohl aber ist der Zeitpunkt, in dem alles Pentan vergast ist, sehr deutlich daran zu erkennen, daß sich an seiner Basis, die in das Öl eintaucht, keine Dampfbläschen mehr bilden. Nun nimmt man den Apparat sofort auseinander und bläst mit einem Gummiball (Klystierbirne) ein paarmal Luft in das Kölbchen, wodurch die letzten Pentandämpfe ausgetrieben werden. Man läßt erkalten und kann sofort wägen. Die Brauchbarkeit des Verfahrens ist vom Verfasser und von mehreren anderen Herren in zahlreichen Versuchen bestätigt worden. Insbesondere hat sich gezeigt, daß bei den nach dem Arzneibuch auf Ölgehalt zu prüfenden Drogen eine Verflüchtigung von Öl mit dem Pentan nicht erfolgt.

Die Untersuchung sehr zahlreicher Handelsproben ganzer, geschnittener und gepulverter Drogen ergab, daß der Ölgehalt normaler Ganzdrogen nur selten in sehr weiten Grenzen schwankt (so z. B. bei Cubeben), daß aber sehr häufig die Pulver erheblichen Mindergehalt aufweisen. Die Gehaltsprüfung der Pulver hat daher für den Apotheker große Wichtigkeit, zumal von ärztlicher Seite auch gerade bei gewissen aromatischen Drogen auf gute Qualität besonderer Wert gelegt wurde. Der Mindergehalt der Drogenpulver ist hier oft auf Verdunstung des ätherischen Öles, oft auch auf seinen absichtlichen Entzug, bzw. auf Zumischung des ätherischen Öles beraubter

Pulver zurückzuführen. Ob bei aromatischen Drogen das ätherische Öl der wirksame Bestandteil ist, ist in einigen Fällen wohl zweifelhaft, jedenfalls ist es ein sehr charakteristischer Bestandteil, und man darf wohl annehmen, daß, wenn es in normaler Menge in der Droge noch vorhanden ist, die Droge auch wohl hinsichtlich ihrer anderen, besonders ihrer unbekannten wirksamen Bestandteile normale, ordnungsgemäße Beschaffenheit zeigen wird.

Unter dem Namen Bitterstoffe faßt man eine Anzahl von Substanzen zusammen, die sich durch intensiv bitteren Geschmack auszeichnen, über deren Eigenschaften und chemische Konstitution jedoch nur wenig bekannt ist und über die sich daher auch nur wenig Allgemeines sagen läßt. Es ist deshalb auch nicht möglich, allgemeingültige Darstellungsvorschriften und allgemeingültige Nachweismethoden oder Bestimmungsmethoden anzugeben. Ein Teil der Bitterstoffe hat sich als glucosidischer Natur erwiesen, und für diesen Teil wird man später vielleicht die oben erwähnten Glucosidbestimmungsmethoden zur Anwendung bringen können. Im Laufe der Zeit werden auch wohl noch weitere Bitterstoffe in ihrer chemischen Natur so weit erkannt werden, daß man sie bestimmten Stoffklassen zuteilen kann, und dann erst wird es an der Zeit sein, nach geeigneten Bestimmungsmethoden für sie zu suchen. Die Einführung von exakten Gehaltsbestimmungen bei Bitterstoffdrogen kam somit für dieses Arzneibuch noch nicht in Frage.

b) Empirische Methoden.

Das Fehlen exakter Methoden zur Bestimmung des Gehaltes der Bitterstoffdrogen legte den Gedanken nahe, ihre Qualität auf Grund empirischer Zahlen abzuschätzen. Es erschien zu diesem Zwecke als das Nächstliegende, die höchste Verdünnung eines Drogenauszuges zu bestimmen, in der sich der bittere Geschmack noch deutlich offenbart. Die Versuche ergaben aber bald, daß einer derartigen Bestimmung viel zuviel subjektives Ermessen des Untersuchenden anhaftet, das mithin Gleichmäßigkeit der Resultate wohl sicher nicht zu erwarten ist. Sind die Auszüge wenig verdünnt, so empfindet die Zunge den bitteren Geschmack sofort, sind sie stark verdünnt, so tritt die Empfindung später ein, sie kann aber je nach der der Prüfung unterworfenen Menge des Auszuges auch bei starker Verdünnung noch ziemlich stark sein. Die Ausführung der Bestimmung bietet auch insofern „technische" Schwierigkeiten, als der Vergleich mehrerer bitterer Lösungen von verschiedenem Gehalt wegen des in manchen Fällen lang andauernden Nachgeschmackes für viele Menschen so gut wie unmöglich sein dürfte. Bei diesem Ausfall der Versuche ist es gar nicht zu einer Erörterung der Frage innerhalb der Arzneibuchkommission gekommen.

Bei Crocus jedoch wurde die Bestimmung einer empirischen Zahl zwecks Abschätzung der Qualität eingeführt. Das bisherige Arzneibuch verlangte nur, daß ein mit 100 000 Teilen Wasser hergestellter Auszug aus Crocus noch deutlich gelb gefärbt sein sollte. Diese Forderung war zu unbestimmt, da die Tiefe der Färbung einer Flüssigkeit von der Dicke der Schicht abhängt, durch welche man hindurchsieht. Da nun die Farbe eines Crocusauszuges der einer

Kaliumdichromatlösung außerordentlich ähnlich ist, kann Kaliumdichromat als Vergleichssubstanz bei kolorimetrischer Abschätzung der Farbtiefe eines Crocusauszuges benutzt werden, und deshalb hat das neue Arzneibuch vorgeschrieben, daß ein mit 10000 Teilen Wasser hergestellter Auszug dieselbe Farbtiefe haben muß, wie eine 0.05%ige Lösung von Kaliumdichromat. Der Vergleich der beiden Lösungen geschieht, indem man zwei Reagenzgläser bis zu gleicher Höhe mit ihnen anfüllt und von oben durch sie hindurch gegen eine weiße Unterlage sieht.

Zur Beurteilung der Qualität der Saponindrogen, für die es, wie oben erwähnt, exakte Methoden noch nicht gibt, habe ich ebenfalls eine empirische Zahl, nämlich die Bestimmung ihres Grammblutwertes vorgeschlagen. Dieser Vorschlag basiert auf der Beobachtung Koberts, daß die Saponine hämolytisch wirken, d. h. die Membran der roten Blutkörperchen zerstören, so daß die von der Membran umgebene, in den Blutkörperchen enthaltene Hämoglobinlösung sich mit der Flüssigkeit mischt, in der die Blutkörperchen flottieren. Mischungen aus Blut und physiologischer Kochsalzlösung sind durch die Blutkörperchen getrübt, undurchsichtig, und bei ruhigem Stehen setzen sich in ihnen die Blutkörperchen als roter Niederschlag ab, so daß die überstehende Flüssigkeit farblos wird, setzt man aber Saponin zu, so wird die Mischung alsbald durchsichtig rot und gibt bei ruhigem Stehen kein Sediment. Wie bei Gerbstoffen besteht auch hier offenbar ein bestimmtes Mengenverhältnis zwischen Saponin und Blutkörperchen, bzw. dem in ihrer Membran enthaltenen Cholesterin. Setzt man nämlich einer bestimmten Menge Blut (0.1 ccm) eine zu kleine Menge Saponin zu, so wird nur ein Teil der Blutkörperchen zerstört, scheinbar aufgelöst, der Rest setzt sich nach einigen Stunden als roter Niederschlag ab. Daraus folgt, daß man in ganz analog angesetzten Reihenversuchen wie oben bei Bestimmung der Gerbstoffe die Drogenmenge muß bestimmen können, die 0.1 ccm defibriniertem Rinderblut gewissermaßen äquivalent ist. Schon Kobert hat ähnliche Versuche ausgeführt und aus ihnen den für die einzelnen Drogen charakteristischen „Hämolytischen Index" herausgerechnet, der ihm die Verdünnung des Drogenauszuges angab, in der die Droge auf 0.1 ccm Blut gerade eben vollständig hämolysierend einwirkte. Diese Definition des Index führt zu leicht zu Mißverständnissen, wie das Studium der Literatur zeigt, ich habe daher den Begriff des Grammblutwertes aufgestellt, den ich definiere als die Anzahl Kubikzentimeter einer 1%igen Rinderblutverdünnung, zu deren vollständiger Hämolyse 1 g Droge gerade hinreicht. Zur Ausführung der Bestimmung stellt man einen Drogenauszug her, der, wie stets bei Versuchen mit Blut, 0.9% Kochsalz enthalten muß, und beschickt damit 12 Reagenzgläser in der oben bei den Gerbstoffen beschriebenen Weise, in von 7.8 bis 0.7 ccm fallenden Mengen, füllt alle Gläser mit physiologischer Kochsalzlösung auf 8 ccm auf und fügt allen Gläsern je 2 ccm des im Verhätnis 1 : 20 verdünnten, defibrinierten Rinderblutes zu, schüttelt um und läßt 12 bis 15 Std. ruhig stehen. In den ersten Gläsern der Serie tritt die Hämolyse rasch ein, in den folgenden langsamer, gegen Ende der Reihe nur noch partiell oder gar nicht. Infolgedessen sind nach dem

längeren Stehen die Gläser am Anfang der Reihe bei Betrachtung von unten gegen den Himmel durchsichtig rot, während gegen das Ende der Reihe allmählich stärker werdende rote Niederschläge auftreten, wie Fig. 2 zeigt. Äquivalenz zwischen den in 0.1 ccm Blut enthaltenen Blutkörperchen und dem in der Droge enthaltenen Saponin ist in dem letzten der vollständige Hämolyse zeigenden Gläser, in der Figur also im Glase VI, anzunehmen. Alle Gläser enthalten nun in 10 ccm Flüssigkeit 0.1 ccm Blut, alle enthalten also eine 1%ige Blutverdünnung. Gesetzt, 100 ccm Drogenauszug seien aus 0.21 g Droge gewonnen worden, dann entsprechen die im Glase VI enthaltenen 2.6 ccm Drogenauszug 0.00546 g Droge. Nach der Proportion

$$0.00546 : 10 = 1 : x$$

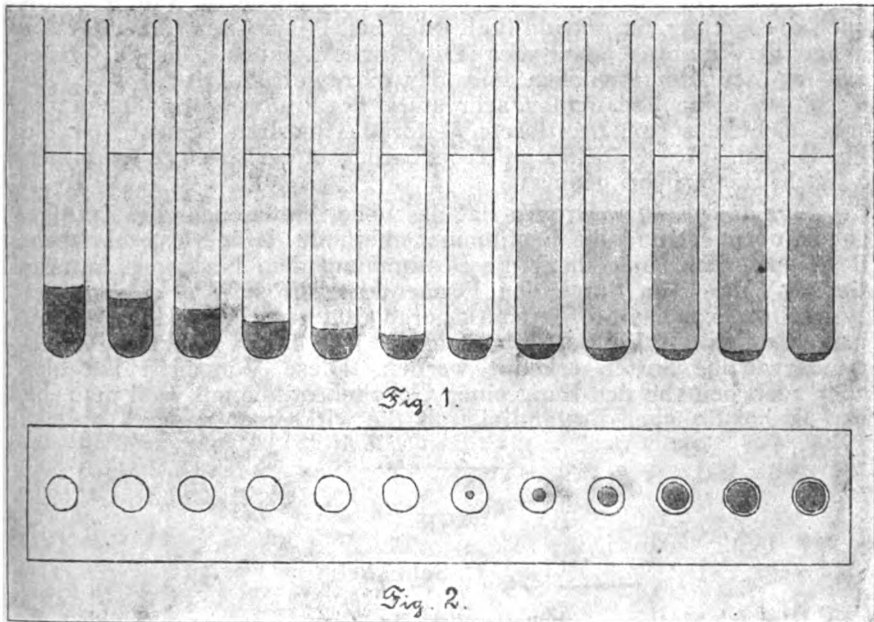
würde 1 g Droge mithin 1831 ccm 1%iger Rinderblutverdünnung vollständig hämolysieren. Die Zahl 1831 ist der Grammblutwert der Droge.

Da die Hämolysierfähigkeit einer Droge von ihrem Saponingehalt abhängt, ist die Höhe ihres Grammblutwertes ein Maß für ihren Gehalt, und es lassen sich ganz gut Normalzahlen aufstellen; bei Cortex Quillajae liegen diese z. B. bei 2000 bis 2500, gute Qualitäten haben bis 3300, minderwertige weit unter 1000. Auch bei diesen Bestimmungen kommt es natürlich darauf an, die Drogen in einfacher Weise und in kurzer Zeit erschöpfend zu extrahieren. Hierzu ist kaltes Wasser oft, aber nicht immer geeignet, heißes Wasser meist untauglich, weil in manchen Fällen die mit heißem Wasser bereiteten Auszüge weniger Saponin enthalten als die kalt hergestellten, und weil immer die Filtration äußerst langsam erfolgt. Am besten bewährt hat sich verdünnter Methylalkohol, mit dem man die Drogen auch auskochen kann, wodurch die Dauer der Extraktion wesentlich abgekürzt, aber die Filtration nicht erschwert wird. Ein aliquoter Teil des Filtrates wird rasch eingeengt, die alkoholfreie Flüssigkeit mit Wasser in passendem Verhältnis verdünnt und mit 0.9% Kochsalz versetzt.

Die Grammblutwertbestimmung ist nicht in das neue Arzneibuch aufgenommen worden, die Aufnahme wurde mit der der Gerbstoffbestimmung vertagt, einerseits um die Möglichkeit zu haben, noch längere Zeit mit dieser Methode Erfahrungen zu sammeln, andererseits weil die Möglichkeit besteht, sie in der Folge zu einer exakten Saponinbestimmung auszubauen. Sowie man nämlich ein stets in gleicher Beschaffenheit darstellbares Saponin hätte, würde man dieses wie das Tannin bei der Gerbstoffbestimmung als Vergleichssubstanz benutzen und den Saponingehalt einer Droge in Prozenten dieses Vergleichssaponins ausdrücken können. Es muß abgewartet werden, ob die als Vergleichssubstanz in Aussicht genommene Verbindung sich dauernd bewähren wird.

Für Drogen, deren wirksame Bestandteile man nicht kennt, oder für deren Bestandteile Bestimmungsmethoden sich nicht angeben lassen, deren Qualitätsprüfung aber doch aus gewissen Gründen erwünscht erscheint, ist besonders seitens der praktischen Apotheker wiederholt die Einführung der Extraktbestimmung gefordert

worden. Man meinte, daß gute Drogen einen normalen Extraktgehalt aufweisen, und daß durch Entzug der wirksamen Bestandteile gefälschte Drogen erheblich weniger Extrakt enthalten müssen. Vor allem wollte man Kriterien für die Beurteilung der aus solchen Drogen hergestellten Tinkturen gewinnen, die einen dem Extraktgehalt der Droge entsprechenden Gehalt an Trockenrückstand aufweisen müssen. Wie bei den früheren Arzneibüchern hat sich auch diesmal die Kommission nicht entschließen können, derartige Vorschriften aufzunehmen. Denn für den Gehalt an wirksamer Substanz beweist der Extraktgehalt einer Droge gar nichts. Schon bei verschiedenen un-



Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. Ablesung der Gerbstoffbestimmung mit Blut. Die Gläserserie hat 6 Stunden gestanden, in allen Gläsern sind Niederschläge der durch Gerbstoff ausgeflockten Blutkörperchen entstanden, in den 5 letzten Gläsern (VIII—XII) waren Blutkörperchen im Überschuß; sie fallen langsam zu Boden und trüben noch etwa zwei Drittel der Flüssigkeit. Äquivalenz zwischen Gerbstoff und Blut ist daher im Glase VII der Reihe anzunehmen.

Fig. 2. Ablesung einer Hämolysebestimmung. Man betrachtet die im Reagensglasgestell befindlichen Gläser von unten, nachdem sie zwecks vollständigen Sedimentierens 12 bis 14 Stunden ruhig gestanden haben. In den 6 letzten Gläsern (VII—XII) sind die überschüssigen, nicht gelösten Blutkörperchen als roter Niederschlag zu Boden gefallen. Äquivalenz zwischen dem hämolysierenden Material (Droge, Hämolysin, Saponin) und Blut ist mithin im Glase VI der Reihe anzunehmen.

verfälschten Drogenmustern schwanken beide ganz unabhängig voneinander. Auch ist es möglich, einer Droge die wirksame Substanz zu entziehen, ohne ihren Extraktgehalt zu verändern, man denke nur an das Abdestillieren des ätherischen Öles mit überhitztem Dampf; die trocken in die Blase eingefüllte Droge wird nach beendeter Destillation fast trocken wieder aus der Blase herausgenommen, ihr Gehalt an in Wasser oder Alkohol löslichen Stoffen kann sich gar nicht wesentlich geändert haben. Weiterhin ist der Extraktgehalt keineswegs eine für ein bestimmtes Drogenmuster charakteristische, konstante Zahl, sondern er schwankt je nach der Methode, die zu seiner Ermittelung gedient hatte, sehr oft ganz gewaltig. Versuche haben ergeben, daß die Natur des Menstruums nicht nur, sondern auch die Art der Extraktion (kalt oder heiß), ihre Dauer, die Art der Wägung (direkte Wägung des Trockenrückstandes oder Differenzwägung der ursprünglichen und der extrahierten Droge) usw. die Resultate unter Umständen sehr stark beeinflussen. Endlich ist es sehr leicht, aus ganz wertlosem Material Tinkturen herzustellen, die hinsichtlich ihres Gehaltes an Trockenrückstand den etwa erlassenen Vorschriften vollauf genügen.

Nur bei wenigen Drogen hat das neue Arzneibuch den Extraktgehalt normiert und die Bestimmungsmethode dafür vorgeschrieben. Bei Radix Gentianae dient die Bestimmung dem Nachweis fermentierter Wurzel, da durch den Fermentationsprozeß der Gehalt der Wurzel an löslichen Stoffen stark herabgesetzt wird, bei den Gummiharzen sollen durch die Bestimmung des in Alkohol löslichen Anteils minderwertige Sorten erkannt werden. Diese Vorschrift hat hier aber auch beinahe den Rang einer Gehaltsbestimmung, weil man die in Alkohol löslichen Bestandteile als die wirksamen ansieht.

VIII

140. C. Schnabel:

Die galenischen Zubereitungen im Deutschen Arzneibuch, 6. Ausgabe.

Für diese Arzneimittel haben die Arzneibücher seit alters Bereitungsvorschriften gegeben, die die Herstellung in den Apotheken zur Grundlage haben. Daß jene noch in großem Umfange getätigt wird, zeigt die Anzahl von Verbesserungsvorschlägen, die seit Erscheinen der fünften Ausgabe im Schrifttum erschienen sind. Zum Teil sind diese ja durch die Schwierigkeiten der Kriegszeit ausgelöst worden; zu einem wesentlichen Teil aber sind sie aus praktischen Erfahrungen heraus aufgestellt. Trotzdem konnten sie nur zum Teil berücksichtigt werden; sei es, daß sie eingehender Nachprüfung nicht standhielten, sei es, daß, namentlich von ärztlicher Seite, für das Festhalten an den bewährten Vorschriften eingetreten wurde. Die Abänderungen sind in nachfolgenden Abrissen dargelegt und, soweit erforderlich, begründet.

Aquae destillatae, jetzt Aquae aromaticae.

Diese waren im DAB. V aufgeführt als „Lösungen oder Mischungen von flüchtigen Pflanzenstoffen und Wasser". Für vier von ihnen wurde die Herstellung durch Destillation vorgeschrieben. Es ist bekannt, daß Destillate aus Pflanzenteilen nie gleichmäßig ausfallen, da der Gehalt letzterer an ätherischem Öl verschieden ist. Auch die Führung des Destillationsprozesses ist nicht ohne Einfluß. Dagegen können die ätherischen Öle einer genauen Prüfung und Gehaltsbestimmung unterzogen werden, die im DAB. VI wesentlich verfeinert sind. Man entschloß sich deshalb, alle aromatischen Wässer durch Lösen der Öle zu bereiten und so einen bestimmten Gehalt zu erreichen. Es bestand kein Zweifel darüber, daß diese Erzeugnisse sich in Geruch und Geschmack von den destillierten Wässern unterscheiden, aber auch nicht darüber, daß der Geruch reiner, nicht „krautig" ist. Die Herstellung ist wesentlich einfacher, infolge Ersparnis an Kohlen und Kühlwasser auch billiger. Die von Manchem benutzten Aquae decemplices sind damit erledigt.

Auch Aqua Amygdalarum amararum wird im Verfolg vorstehenden Beschlusses mit Benzaldehydcyanhydrin (gleich Mandelsäurenitril) hergestellt.

Collemplastra.

Die Vorschriften wurden durch solche ersetzt, die sich in der Praxis besonders bewährt haben.

Elixir Aurantii compositum.

Das Cascarill-Extrakt, das sonst keinerlei Verwendung findet und hier therapeutisch entbehrlich ist, wurde gestrichen.

Elixir e Succo Liquiritiae.

Die verschiedenen Verbesserungsvorschläge, insbesondere auch der Zusatz einer geringen Menge Ölsäure, die das Ausscheiden von Anethol verhindern sollten, befriedigten bei eingehender Nachprüfung nicht.

Emplastrum Lithargyri.

In der Kriegszeit wurden Öl und Fett oft durch Ölsäure ersetzt. Das Holländische Arzneibuch hat diese Bereitungsweise, bei der das Auswaschen und nachfolgende Verdampfen des Wassers erspart wird, aufgenommen. Die Nachprüfung ergab indessen, daß das so bereitete Pflaster etwas „schmierig" bleibt und den unangenehmen Geruch der Ölsäure behält. Deshalb wurde die bisherige Vorschrift beibehalten.

Emplastrum saponatum.

Die Menge des Erdnußöles wurde etwas erhöht, um die Seife besser anreiben zu können. Die entsprechende Vermehrung des Bleipflasters gibt die bisherige Konsistenz; zugleich wird die Menge auf 100 Teile gebracht.

Emulsio Olei Jecoris Aselli composita.

Die bisherige Vorschrift befriedigte nicht. Bei Nachprüfung der zahlreichen Verbesserungsvorschläge ergab sich, daß für das Gelingen wichtig sind: Herabsetzung des Gehaltes an Lebertran auf 40%, Verwendung einer heißen Leimlösung, Ersatz des Zuckers durch Süßstoff. Von Tragant ist stets nur die beste Sorte zu nehmen (s. Prüfungsvorschrift des DAB. VI).

Das Schütteln kann durch Rollen der Flasche auf einem Tuch ersetzt werden. Für Herstellung einiger Kilogramm ist die neue Vorschrift bewährt; bei größeren Mengen benutzt man wohl immer technische Hilfsmittel.

Extracta.

Diese Arzneiform ist von jeher ein Schmerzenskind des Apothekenbetriebes, wenigstens die „dicken“ Extrakte. Im allgemeinen nur noch wenig gebraucht, trocknen sie allmählich ein oder schimmeln. Deshalb wurde vorgeschlagen, neben den Fluidextrakten nur noch Trockenextrakte zuzulassen mit Ausnahme von Extractum Filicis. Die Erkenntnis, daß beim Eindampfen der Extraktbrühen im Wasserbade viele und zum Teil wohl tiefgreifende Veränderungen mindestens eines Teiles der darin enthaltenen Stoffe eintreten, führte zu der Forderung, daß das Abdampfen im luftverdünnten Raume ausgeführt werden soll. Es zeigte sich indessen, daß die dazu nötigen Vorrichtungen und Gerätschaften einen so hohen Geldaufwand verursachen, daß man deren pflichtmäßige Beschaffung keinesfalls allen Apotheken auferlegen konnte. Da die Arzneitaxe die Extrakte als käufliche Zubereitungen bewertet, wurde angenommen, daß sie im allgemeinen nur in großen Laboratorien hergestellt werden, wo ein Vakuum vorhanden ist. Für die wichtigsten Angehörigen dieser Gruppe, die narkotischen Extrakte, wurde die Trockenform vorgeschrieben, in die sie im Kalktrockenschrank unter Zusatz von Dextrin übergeführt werden. Dieses wurde nach eingehenden Versuchen vor anderen Zusätzen bevorzugt (wie auch im Ungarischen Arzneibuch). Die Extrakte sind leicht und klar löslich. Ihr Gehalt wird bestimmt und dann mit Dextrin eingestellt.

Die Gehaltsbestimmungen sind zum Teil wesentlich vereinfacht worden. Dabei konnte unter Verwendung der neu eingeführten Feinbürette (10 ccm in $^1/_{50}$ geteilt) auf den Gebrauch der $n/_{100}$ Salzsäure und Kalilauge verzichtet werden, da man mit $n/_{10}$ Lösungen genaue Ergebnisse erzielen kann.

Eine Gehaltsbestimmung ist jetzt auch für Extractum Filicis vorgeschrieben.

Die Umwandlung in die Trockenform auch für alle indifferenten Extrakte vorzuschreiben, wurde nicht als zweckmäßig erachtet, da diese teils zum Anstoßen von Pillenmassen verwendet, teils (zu Elixir Aurantii comp.) aufgelöst werden. Es wurde indessen auch für diese das Eindampfen im luftverdünnten Raum angeordnet, und nach neueren Feststellungen wird es möglich sein, eine dafür geeignete Apparatur zu erschwinglichem Preise zusammenzustellen.

Die Prüfung der Extrakte auf Gehalt an Schwermetallsalzen bzw. Kupfer ist wesentlich schärfer gefaßt worden, indem mit Hilfe von Vergleichslösungen festgestellt wird, daß der an sich zulässige Schwermetallgehalt eine bestimmte Grenze nicht überschreitet (Normung).

Extracta fluida.

Die allgemeine Bereitungsvorschrift ist besser durchgearbeitet worden und insbesondere den tatsächlichen Verhältnissen angepaßt durch Festsetzung verschiedener Abtropfzahlen je Minute entsprechend den verschiedenen zur Verwendung kommenden Drogenmengen. Da bei der Perkolation die weitaus größte Menge der löslichen Stoffe in dem Vorlauf enthalten ist, wurde das Eindampfen der Nachläufe im luftverdünnten Raume hier nicht vorgeschrieben. Damit ist zugleich für kleinere Betriebe die Selbstherstellung erleichtert. Unter dem gleichen Gesichtspunkt sind die Bereitungsvorschriften für die neu aufgenommenen Extracta Aurantii und Thymi fluid. ausgearbeitet. Die Nachläufe werden hier weiterverwendet für allmählich verringerte Drogenmengen, so daß man nur eine geringe Menge Nachlauf einzudampfen hat und der Weingeistverlust unbedeutend ist. Man kann bei diesen Präparaten natürlich auch bei Verwendung stets gleicher Drogenmenge eine Anzahl Nachläufe für spätere Herstellungen zurücksetzen, wie in den Syndikatsvorschriften vorgesehen ist.

Für Gelatina Zinci wurde die Vorschrift des Ergänzungsbuches aufgenommen.

Linimentum ammoniatum.

Daß nicht alle Öle zur Herstellung dieses an sich so einfachen Präparates geeignet sind, zeigt die bisherige Vorschrift. Fast kann man sagen, daß in jeder Apotheke eine andere in Gebrauch war, und es hängt das gute Aussehen und die Konsistenz sicher mit ab von dem Gehalt des Öles an freien Fettsäuren. Es wurden umfängliche Versuchsreihen mit allen Arten Öl aufgestellt und zur Beseitigung des nach kürzerer oder längerer Zeit eintretenden Nachdickens der übliche Zusatz von Seifenspiritus gemacht. Alle diese Versuche befriedigten nicht, und es wird deshalb jetzt eine Mischung aus zwei Ölen verwendet und die Verseifung durch leichtes Vorwärmen dieser gefördert. Ein Verdünnen mit Wasser oder Kalkwasser, wie es von einzelnen Seiten empfohlen wurde, ist natürlich ganz unzulässig.

Die Zahl der Linimente ist um drei vermehrt worden: Liniment. Calcariae, Liniment. contra scabiem, Liniment. saponato-ammoniatum, die nach bekannten Vorschriften hergestellt werden. Leider ist es nicht gelungen, das Seifenliniment zu „entwässern" und ihm dadurch eine bessere Wirksamkeit zu sichern.

Liquor Ammonii anisatus.

Wie schon bei Elixir e Succo Liquiritiae erwähnt, bietet der Zusatz einer kleinen Menge Ölsäure keine Sicherung gegen das Ausscheiden von Anethol bei stärkerer Verdünnung.

Liquor Carbonis detergens.

Durch die veränderte Vorschrift wird das Vorrätighalten der Quillajatinktur, die sonst nicht gebraucht wird, überflüssig.

Mucilago Salep.

Es wurde die seit langem übliche Vorschrift aufgenommen, den Salep mit Weingeist anzuschütteln, wodurch eine völlig gleichmäßige Verteilung verbürgt wird.

Oleum phosphoratum = Phosphorus solutus.

Von den Pharmakologen wurde die Aufnahme dieses Präparates in dauernd haltbarer Zusammensetzung gefordert. Das mit Mandelöl unter Zusatz von 5% absoluten Alkohols bereitete Öl hält sich zwar monatelang völlig blank, es wurde jedoch nachgewiesen, daß der Phosphor zum Teil gebunden wird. Nach schwedischem Vorbild wird deshalb jetzt Paraffin vorgeschrieben, das zuvor stärker erhitzt wird. Der Zusatz von 2.5% Äther verbürgt weiter die Haltbarkeit. Das Bedenken, daß der Äther den Geschmack des Phosphortranes verschlechtert, muß fallen gelassen werden gegenüber der Berechnung, daß in 100 g der üblichen Verordnung 0.05 g Äther enthalten sind, im Teelöffel also 2.5 mg.

Pasta Zinci et salicylata.

Im Schrifttum ist vielmals darauf hingewiesen worden, daß die Weizenstärke kein ideales Verdickungsmittel darstellt, da sie unter Umständen einen günstigen Nährboden für Pilzbildung abgibt. Sie ist deshalb ersetzt worden durch feinst gepulverten Speckstein.

Pilulae.

Zu den Bindemitteln, die aufgeführt werden, ist „Hefeextrakt" gekommen, eine Mischung aus eingedicktem Hefeauszug und Trockenhefe, die ein ausgezeichnetes „Konstituens" für Pillen abgibt und den Zerfall derselben auf längere Zeit erleichtert. Für die neu aufgenommenen Pilulae asiaticae und die Blaud'schen Pillen ist dieser Zusatz vorgeschrieben; außerdem sollen beide Arten zur Abgabe frisch bereitet werden.

Pulv. dentifric.

Auf dringende Empfehlung von Ärzten und Zahnärzten wurde Zahnputzpulver aufgenommen, auch eines mit Seifenzusatz. Absichtlich wurde abgesehen von der Verwendung der verschiedenen, in zahlreichen älteren Vorschriften empfohlenen Zusätze und nur Wert gelegt auf feinstes Korn und lockere Beschaffenheit des Kalziumkarbonates.

Sapo glycerinatus liquidus

ist neu aufgenommen. Zur Darstellung wird man zweckmäßig frisch bereitete, noch warme Kaliseife verwenden.

Sirupi.

Das selbstverständliche Seihen bzw. Filtrieren der heißen Säfte ist jetzt vorgeschrieben. Ferner wird bei allen nur begrenzt haltbaren Sirupen bestimmt, daß sie heiß in, dem Verbrauch entsprechende Flaschen zu füllen und luftdicht zu verschließen sind, also auch bis dicht unter den Kork zu füllen.

Bei Eibischsirup ist die Wassermenge auf das nötige Maß herabgesetzt worden; beim Zimtsirup das Zimtwasser durch eine Mischung von Weingeist und Wasser ersetzt. Der Zusatz von $^{1}/_{10}\%$ Citronensäure zum Sirup. Ferri jodati, der in der Praxis schon seit langem gemacht wurde, ist jetzt vorgeschrieben.

Die neue Vorschrift zu Sirupus Ferri oxydati läßt das Eisenhydroxyd frisch gefällt verarbeiten unter Verzicht auf das Auswaschen, das die Löslichkeit oft herabmindert. Der im Präparat verbleibende Gehalt an Chlornatrium beträgt bei der üblichen Gabe ungefähr 2 cg und kann deshalb keinesfalls störend wirken.

Neu aufgenommen sind die viel gebrauchten Sirupi Kalii sulfoguajacolici und Thymi compositus, im wesentlichen nach den Syndikats- bzw. Kreisvereinsvorschriften.

Species.

Neu aufgenommen wurden die viel verordneten Species nervinae nach der Vorschrift des Ergänzungsbuches.

Spirituosa medicata.

Soweit solche die flüssigen Stoffe aus Pflanzenteilen enthalten, stand bisher neben Mischungen ätherischer Öle mit Weingeist eine Anzahl Destillate. Die gleichen Erwägungen, die bei dem Abschnitt „Aquae aromaticae“ dargelegt worden sind, führten auch hier zu dem Beschluß, die Bereitung durch Destillation auszuschalten und nur Mischungen vorzuschreiben. Diese Darstellungsweise, die im Schrifttum schon von vielen Seiten empfohlen wurde, ist hier noch mehr gerechtfertigt als bei den Wässern, weil es sich zum Teil um Zubereitungen aus verschiedenen Pflanzenstoffen handelt. Es ergaben sich zwischen Erzeugnissen verschiedener Herkunft (z. B. bei Spir. Melissae comp.), die durch Destillation hergestellt waren, so erhebliche Unterschiede im Geruch, daß diesen gegenüber die Mischungen aus reinen ätherischen Ölen wegen der stets zu erreichenden Gleichmäßigkeit vorgezogen werden müssen. Der Weinbrand (Spiritus e vino) behält natürlich seine Sonderstellung. Neu aufgenommen wurde Spiritus russicus. Der übliche Zusatz von Senfsamen bzw. Senföl wurde weggelassen, da letzteres von dem Ammoniak ja restlos gebunden wird. Bei Spiritus Formicarum ist eine Bestimmung sowohl der freien, wie der Gesamtameisensäure eingeführt.

Suppositoria.

Die Begriffsbestimmung ist erweitert und für die Herstellung sind nähere Hinweise gegeben worden.

Tabulettae.

Dieser Abschnitt ist neu aufgenommen. Er erläutert sehr eingehend den Begriff und übernimmt dabei einige Sätze aus dem bisherigen Abschnitt Pastilli, die hierher gehören.

Tincturae.

Der allgemeine Abschnitt ist etwas verändert bzw. die Fassung verbessert worden. Statt einer Woche sind jetzt im allgemeinen 10 Tage als Dauer des Ausziehens vorgeschrieben. Vorgesehen ist eine Prüfung der Tinkturen auf ihren Alkoholgehalt, die unter Nr. 32 der allgemeinen Bestimmungen genau erläutert ist. Diese ist schon in der Stuttgarter Sondernummer der Apotheker-Zeitung (72, 936/38 [1925]), von Gadamer und Neuhoff eingehend beschrieben. Dort sind auch die Abänderungen bzw. Zusätze angegeben, die sich bei einzelnen Tinkturen nötig machen, um namentlich ein starkes Schäumen bei der Destillation zu verhüten. Der zur Destillation zu benutzende Apparat ist der gleiche, wie er nach den Angaben von Th. Paul für die Bestimmung des Siedepunktes vorgeschrieben ist. Das ist eine sehr begrüßenswerte Vereinfachung. Die Alkoholzahl ist bei jeder Tinktur vermerkt; wo erforderlich, auch die Art der Vorbehandlung. Die Alkoholzahl wird in folgender Weise bestimmt: 10 ccm Tinktur und 5 ccm Wasser, u. U. mit vorgeschriebenem Zusatz, werden destilliert, bis bei den mit Spiritus hergestellten Tinkturen 13 ccm, bei den mit Spiritus dilutus 11 ccm übergegangen sind. Das Destillat wird mit überschüssigem Kaliumcarbonat geschüttelt und die Anzahl Kubikzentimeter der alkoholischen Schicht abgelesen.

Bei Tinctura Cantharidum und Colchici sind Gehaltsbestimmungen vorgeschrieben; bei Tinctura Chinae und Tct. Chin. comp. sind diese wesentlich vereinfacht unter Verwendung von Methylrot als Indicator. Für Tinctura Digitalis ist die Selbstherstellung aus den jetzt offizinellen, pharmakologisch ausgewerteten Blättern vorgeschrieben, wobei absoluter Alkohol zu verwenden ist.

Der Umstand, daß der Gehalt der Jodtinktur schon bald nach der Herstellung und dann immer mehr zurückgeht, hat zu einer grundsätzlichen Änderung der Vorschrift geführt, die schon verschiedene fremde Pharmakopöen eingeführt haben. 7 Teile Jod und 3 Teile Jodkali werden in 90 Teilen Weingeist gelöst. Die Fertigstellung wird dadurch außerordentlich beschleunigt und eine länger dauernde Haltbarkeit verbürgt. Demgemäß soll auch entsprechender Gehalt an freiem Jod und Jodkali nachgewiesen werden. Lichtschutz ist vorgeschrieben.

Auch bei Tinctura Ipecacuanhae ist die Gehaltsbestimmung erheblich vereinfacht. Bei Tinctura Myrrhae wäre ein Zerstoßen der Myrrhe mit Talkum oder Ton zweckmäßig vorzuschreiben gewesen, wodurch das Zusammenbacken des Harzes vermindert wird.

Als Ersatz für die gestrichene Ratanhiatinktur ist Tinctura Tormentillae aufgenommen worden. Bei Tinctura Rhei aquosa wurde der früher übliche Zusatz von 1% Borax wieder vorgeschrieben, der größere Haltbarkeit verbürgt.

In der Tinctura Strophanthi wird der Strophantingehalt gravimetrisch festgestellt. Bei den übrigen narkotischen Tinkturen ist die zur Gehaltsbestimmung zu verwendende Menge durchweg auf die Hälfte der bisherigen herabgesetzt; dadurch wird auch an den anderen Stoffen gespart und es tritt damit eine erhebliche Verbilligung der Untersuchung ein.

Unguenta.

Im allgemeinen Abschnitt ist die Bestimmung neu, daß, falls eine Salbengrundlage nicht ausdrücklich vorgeschrieben ist, Unguentum molle verwendet werden soll. Dadurch wird eine wünschenswerte Gleichmäßigkeit sichergestellt. Im Schrifttum wurde von vielen Seiten die völlige Ausschaltung des Schweinefettes gefordert. Dagegen haben sich namentlich die Pharmakologen ausgesprochen, die diesen Salbenkörper wegen seiner verschiedenen hervorragenden Eigenschaften nicht missen wollen. Da es jedem Arzt unbenommen ist, Adeps für Salben vorzuschreiben, wäre jener Standpunkt nicht beeinträchtigt worden, wenn man das Schweinefett nur in den vorrätig zu haltenden Salben ersetzt hätte. Dazu mochte man sich nicht entschließen, da sich daraus doch weiter gehende Veränderungen ergeben hätten. Z. B. würde Unguentum Kalii jodati auf jeden Fall ein ganz anderes Aussehen und wohl auch anderen Charakter erhalten haben. Es wird aber für Unguentum Cantharidum pro usu veterinario, Unguentum Hydrargyri cinereum und, wo es am notwendigsten ist, Unguentum Zinci die Verwendung von Benzoefett vorgeschrieben, um die Haltbarkeit zu erhöhen. Sofern dieses nicht für andere Zwecke gebraucht wird, wird man guttun, es für jene Salben frisch zu bereiten. Die Benzoe wird jetzt mit entwässertem Natriumsulfat zerstoßen, um ein besseres Ausziehen der Säure zu erreichen.

Neu aufgenommen ist ein Unguentum contra scabiem entsprechend der Wilkinsonschen Salbe unter Weglassen der Schlämmkreide, die als überflüssig angesehen wurde, da schon der sublimierte Schwefel einen reibenden Körper darstellt. Es war angeregt worden, die Hebrasalbe nach der ursprünglichen Vorschrift unmittelbar durch Kochen herzustellen. Da das aber zu lange Zeit in Anspruch nimmt, und die Salbe nicht überall gangbar ist, wurde davon abgesehen und Konsistenz und Aussehen verbessert durch Verwendung einer größeren Anteilsmenge weißen Vaselins. Bei Unguentum Glycerini, die bei geringerer Güte der verwendeten Stärke zu dünn blieb oder bald flüssige Anteile ausschied, wurde auf die Vorschrift der PG. III zurückgegriffen. Der Tragantzusatz ergibt eine einwandfreie und haltbare Salbe.

Das Unguentum Hydrargyri album ist seit langem das Schmerzenskind des Defektars, dem eine Salbenmühle nicht zur Verfügung steht. Auch bei großer Ausdauer und Sorgfalt gelingt es kaum, im Handbetrieb das Präcipitat in der notwendigen Feinheit zu verteilen. Diesem Umstand hat DAB. VI Rechnung getragen durch Aufnahme einer Vorschrift, die frisch gefälltes, feuchtes Präcipitat verwenden läßt. Sie ist auch in dem kleinsten Betriebe durchführbar. Wo größere Mengen in Frage kommen, wird man dem Niederschlag den größeren

Teil des Wassers durch einen Nutschfilter mittels Wasserstrahlluftpumpe oder einer anderen ähnlich wirkenden Vorrichtung entziehen.

Auf Selbstherstellung in kleinem Maße ist auch die Vorschrift für das neu aufgenommene Unguentum Hydrargyri flavum (5%!) eingestellt, die bei sorgfältigem Arbeiten ein sehr gutes Erzeugnis liefert. Die Paraffinsalbe, deren Vorschrift Anlaß zu vielen Bemängelungen gab, ist gestrichen worden, und für das einzige damit bereitete Präparat, Unguentum Plumbi, wird Unguentum molle verwendet.

Vina medicata.

Um die ständigen Nachtrübungen dieser Weine hintanzuhalten oder doch zu mindern, sollen die Südweine mit 0.1% Gelatine detanniert werden. Vinum Chinae und Condurango werden jetzt zweckmäßiger mit Fluidextrakten hergestellt, unter Ersatz der Salzsäure im Vinum Chinae durch Citronensäure, wodurch ein längeres „Blankbleiben" erreicht wird.

IX

141. E. Rost:

Über die Wertbestimmung von Arzneimitteln durch den pharmakologischen Versuch.

Schon bei der Bearbeitung der 5. Ausgabe des Arzneibuchs hatte die Frage, ob die Grundlagen vorhanden seien, um pharmakologisch auf ihren Wirkungswert geprüfte Arzneimittel aufzunehmen, die Arzneibuchkommission beschäftigt. Die Erfahrungen bei den eigens angestellten pharmakologischen Untersuchungen und bei der an verschiedenen Kliniken ausgeführten eingehenden therapeutischen Prüfung von Digitalisblättern dreier verschiedener Ursprungsgebiete (Harz, Thüringen, Schwarzwald), die, von der Firma Caesar & Loretz in Halle auf einen niedrigen Wassergehalt gebracht und durch Focke in Düsseldorf auf den gleichen Valor eingestellt, geliefert worden waren[1]), ließen die Angelegenheit damals noch nicht als soweit geklärt betrachten, um im Arzneibuch eine amtlich geprüfte Ware vorzuschreiben.

Inzwischen hat die Pharmakopöe der Vereinigten Staaten von Amerika (10. Ausgabe, 1925) für zahlreiche Arzneimittel (Folia Digitalis, Secale cornutum, Hypophysis, Aconit und viele andere) einen pharmakologischen Wirkungswert gefordert, ohne allerdings staatlich geprüfte Ware den Apotheken bereitzustellen. Auch in der schwedischen Pharmakopöe ist die Möglichkeit vorgesehen, für Folia Digitalis einen pharmakologischen Titer vorzuschreiben[2]).

---

[1]) O. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 62, 305 (1910).

[2]) Der Entwurf der neuen niederländischen Pharmakopöe sieht Digitalisblätter vor, die einem vorgeschriebenen pharmakologischen Wirkungswert entsprechen müssen.

Beim Zusammentreten des Arzneibuch-Ausschusses des Reichsgesundheitsrats im Jahre 1924 zur Neubearbeitung des DAB. lagen die Ergebnisse der Beratungen einer vom Hygienekomitee des Völkerbundes einberufenen internationalen Konferenz in Edinburgh (Juli 1923)[3]) vor, an der der Pharmakologe W. Straub, München, und der Verfasser als Sachverständige teilgenommen haben. Gegen Ende der Vorarbeiten konnte der Ausschuß auch die Ergebnisse der II. internationalen Konferenz in Genf (September 1925)[4]) bei seinen Entschließungen berücksichtigen, die bezüglich der Digitalis und der Arsenobenzole (s. S. 684) zu einer abschließenden Stellungnahme führten, bei einigen weiteren Arzneimitteln (Thyreoidea, Hypophysis) eine wesentliche Klärung des Problems brachten und nur bezüglich Secale cornutum noch wenig befriedigten. Dieser Erfolg der II. Konferenz war dem richtigen Gedanken zuzuschreiben, durch die an der Konferenz beteiligten Sachverständigen der verschiedenen Länder an einheitlichem Material (insbesondere Digitalisblätterpulver, Hirnanhang — Hypophysis — und Insulin) die in Edinburgh beratenen Methoden ausprobieren zu lassen. Die Vorschläge der Genfer Konferenz sind auch der II. internationalen Konferenz zur Vereinheitlichung der Vorschriften über die Abgabe stark wirkender Arzneimittel in Brüssel (September 1925)[5]) übermittelt worden, mit dem Wunsche, die in Genf vereinbarten pharmakologischen Wertbestimmungen möchten in den Arzneibüchern der Staaten, insoweit es notwendig erscheine, eingeführt werden, und — von zwingenden Gründen abgesehen — möchten auch die Methoden Aufnahme finden, die von der Hygieneorganisation[6]) des Völkerbundes angenommen sind oder in Zukunft angenommen werden.

Zur Wertbestimmung der Digitalisblätter waren in Genf zwei zuverlässige Methoden, die Prüfung am Frosch und die an der Katze, empfohlen worden. Werden auch mit beiden Verfahren nicht die gleichen Bestandteile der Digitalisinhaltsstoffe bestimmt und läßt sich auch aus Tierwirkungseinheiten kein unmittelbarer Rückschluß auf die therapeutische Wirksamkeit beim kranken Menschen machen, so bedeutet die Einigung der Sachverständigen auf diese beiden Prüfungsverfahren doch einen Fortschritt, weil mit ihrer Einführung minderwertige Ware mit Sicherheit ausgeschlossen und den Ärzten ein nach dem Ergebnis der Prüfung im Tierversuch einheitliches und gleichmäßig wirkendes Material für ihr therapeutisches Handeln zur Verfügung gestellt wird. Als Froschmethode wurde die von den

---

[3]) I. internationale Konferenz in Edinburgh, Pharm. Ztg. 781 (1923), und Knaffl-Lenz, Med. Klinik 1245 (1923).

[4]) II. internationale Konferenz in Genf, Pharm. Ztg. 1696 (1925), und E. Knaffl-Lenz, Pharm. Monatshefte (1925) (Pharm. Post). — Société des Nations, Deuxième conférence internationale pour la standardisation biologique de certains médicaments (C. 532. M. 183. 1925). — Société des Nations, Organisation d'Hygiène. Rapport annuel pour l'année 1925 (C. H. 442, S. 24, 1926).

[5]) Apoth.-Ztg. Nr. 87, 89 (1925) und mehrere Abänderungen nach dem authentischen französischen Wortlaut Nr. 84, 1168 (1926).

[6]) Société des Nations, Organisation d'Hygiène. Rapport annuel pour l'année 1925 (C. H. 442, S. 24, 1926).

deutschen Sachverständigen auf Grund eingehender Versuche vorgeschlagene Methode in allen Einzelheiten zur Annahme gebracht. Von anderer Seite, so von dem Pharmakologen R. Magnus, Utrecht, wurde für die Einführung der Prüfung der Digitalisblätter im Katzenversuch (nach Hatcher-Magnus) eingetreten, so daß das von diesem auf Veranlassung des Hygienekomitees herzustellende Standardpräparat[7]), aus zehn verschiedenen Blätterpulvern gemischt und bei 55—60° sachgemäß getrocknet, im wässerigen Infus nach der Katzenmethode geeicht sein soll[8]).

Auf Grund der zufriedenstellenden Ergebnisse der eigenen Versuche mit der Froschmethode konnte in der Kommission von Prof. Straub und dem Verfasser[9]) die Auswertung der Digitalisblätter am Frosch einschränkungslos empfohlen werden, so daß die Kommission hinsichtlich dieser Droge die Frage als spruchreif ansah und die Folia Digitalis mit folgender Forderung in das Arzneibuch aufgenommen wurden: „Fingerhutblätter müssen den amtlich vorgeschriebenen, pharmakologisch ermittelten Wirkungswert aufweisen". Die hierfür zuständige amtliche Prüfungsstelle ist — im Gegensatz zu der die Prüfung der Sera, der Tuberkuline und der Salvarsane ausführenden Stelle, dem Staats-Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. Main — in DAB. nicht angegeben; das Prüfungsverfahren ist hier ebensowenig veröffentlicht, wie für die genannten anderen Arzneimittel; für die Prüfung aller dieser Arzneimittel sind besondere Bestimmungen auf dem Verordnungsweg erlassen oder werden noch eigens erlassen werden.

Im Prinzip wird die Prüfung — eine zeitlose Bestimmung der kleinsten tödlichen Dosis — an frischen, gesunden, männlichen Fröschen (Grasfrosch, Rana temporaria) so ausgeführt, daß nach Einspritzung eines mit absolutem Alkohol hergestellten und mit Ringer-Lösung (DAB. 6, S. 798) verdünnten Extraktes in die Lymphsäcke das Auftreten typischer Vergiftungserscheinungen beobachtet und im Verlaufe von 4 Std. festgestellt wird, ob bei einer bestimmten Anzahl der in den Versuch genommenen Tiere der Tod infolge Stillstandes des Herzens in Systole eintritt. Die Ermittelung des Froschwirkungswertes erfordert eine nicht sehr große Zahl von Fröschen, ist nicht zeitraubend und kann nach dem in allen Einzelheiten festgelegten Verfahren in jedem pharmakologischen Institut ausgeführt werden. Der Wirkungswert soll angegeben werden in Prozenten eines Standardpräparates, das nach dem internationalen Standardpräparat (Katze) als nationales Vergleichspräparat (Frosch) herzustellen ist. Das Standardpulver würde zweckmäßig zu gleicher Zeit und in gleicher Weise zu prüfen sein, es soll bei Herbstfröschen einen Wert von 2000 Froschdosen (F. D.) aufweisen, d. h. durch 1 g solcher Folia Digitalis könnten Frösche im Gesamtgewicht von 2000 g getötet werden. Blätter, die mehr als ± 25% (1500—2500 F. D.) abweichen.

---

[7]) Kommt soeben zur Versendung.

[8]) C. de Lind van Wijngaarden (unter R. Magnus), Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 112, 252 (1926); 113, 40 u. 59 (1926. Vergl. außerdem E. Knaffl-Lenz, Journ. of pharmacol. and exp. therap. 29, 407 (1926).

[9]) E. Rost, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 97, 394 (1923).

sind entweder mit stärker wirkenden Blättern anzureichern oder durch schwächer wirkende Digitalisblätter, im Notfall mit ausgelaugten und vorschriftsmäßig getrockneten Digitalisblättern, zu vermischen. Wenn frische Frösche, z. B. in den Wintermonaten, für die Prüfung nicht zur Verfügung stehen, so ist unbedingt gleichzeitig der Wert des Standardpräparates an solchen Fröschen zu ermitteln.

Zur Zeit liegt der vom Reichsgesundheitsamt auf Grund der Beratungen im Reichsgesundheitsrat und nach Befragung der beteiligten Handelskreise aufgestellte Entwurf der Vorschriften über die amtliche Prüfung der Folia Digitalis den Regierungen der Länder zur Begutachtung und Besprechung mit ihren Medizinalbehörden vor. Nach dem Text des DAB. 6 müssen die gepulverten Folia Digitalis von Digitalis purpurea stammen, den aufgestellten pharmakognostischen Anforderungen entsprechen und dürfen keinen höheren Wassergehalt als 3% aufweisen. Sie werden entweder in braunen, fast ganz gefüllten und gut verschlossenen Flaschen von mehr als 2 g bis höchstens 100 g Inhalt oder in zugeschmolzenen, aufstellbaren Ampullen aus braunem Glas von 2 g Inhalt in den Handel kommen. Die Flaschen sind nach jedesmaligem Gebrauch durch Paraffinieren wieder zu verschließen; der Rest angebrochener Ampullen ist zu beseitigen, was um so eher geschehen kann, als der niedrigste Taxpreis für Digitalisblätter der Preis für 2 g Folia Digitalis in einer Ampulle sein wird. Die Gefäße werden eine Aufschrift tragen, die außer der Inhaltsangabe Angaben über die „Herstellungsstätte" der Drogen, sowie die „Kontrollnummer" und die „Jahreszahl der Prüfung" enthält. Die Flaschen werden staatlich plombiert, die Ampullen staatlich gestempelt sein. Plombe und Stempel müssen das Zeichen der amtlichen Prüfstelle tragen.

Da Folia Digitalis im Verzeichnis B der (Kaiserlichen) Verordnung vom 22. Oktober 1901, betr. den Verkehr mit Arzneimitteln, aufgeführt sind, dürfen sie als Arzneien (§ 367,3 des Strafgesetzbuches) außerhalb der Apotheken nicht feilgehalten oder verkauft werden. Folia Digitalis finden nur als Heilmittel Verwendung; es ergibt sich in Zukunft also folgender Zustand. Es bedarf nicht einer besonderen Zusatzbezeichnung, wie titrata oder standardisata, da für die apothekenpflichtigen Folia Digitalis durch das Arzneibuch vorgeschrieben wird, daß sie staatlich geprüft sein und den Anforderungen des Arzneibuches entsprechen müssen. Etwa Folia Digitalis titrata, normata und dergleichen als Spezialität zu betrachten, und sie nebenher auf Verordnung des Arztes abzugeben, wird in Zukunft durch die Bestimmung: „Werden Folia Digitalis mit einem Zusatz wie titrata oder normata verordnet, so sind Folia Digitalis abzugeben" unmöglich gemacht; so bezeichnete Spezialpräparate dürfen in Zukunft also in Deutschland nicht mehr als „Heilmittel" oder „Arzneien" abgegeben werden, womit wohl auch ihre Herstellung für das Inland eingestellt werden wird.

Die Großdrogengeschäfte oder sonstigen Firmen werden durch einen Kontrollbeamten zu entnehmende Proben an eine noch zu bestimmende Prüfungsstelle einsenden und haben dabei auf dem Begleitschein das Ergebnis der botanischen Untersuchung, des Trocken- und Verbrennungsrückstandes anzugeben; der Vermerk des Ergebnisses

der pharmakologischen Auswertung ist nicht vorgeschrieben; die Einsender werden aber wohl — schon der Kostenersparnis wegen — die Digitalisblätter auch pharmakologisch vorprüfen lassen.

Der raschestens einzusendende Prüfungsbescheid wird das Ergebnis der nach den verschiedenen Richtungen hin vorgenommenen Untersuchung und die Beurteilung der Droge, insbesondere auf Grund der pharmakologischen Untersuchung, enthalten.

Auf Grund dieses Prüfungsscheines gibt der Kontrollbeamte den unter Verschluß gehaltenen Vorrat zur sachgemäßen Einfüllung in Gefäße der vorgeschriebenen Art frei. Für den Arzt wird die auf den Gefäßen vermerkte Tatsache der amtlichen Prüfung ausreichend sein; die Angabe der Herstellungsstätte auf jeder Packung wird für den Apotheker erwünscht sein, aus ihr ersieht er die Firma, von der das Digitalisblätterpulver stammt.

Die Folia Digitalis des DAB. 6 sind in den Ampullen und in den jedesmal sachgemäß verschlossenen Glasgefäßen nach den angestellten Untersuchungen als unbegrenzt haltbar anzusehen; einer periodischen Vernichtung der nicht aufgebrauchten Vorräte bedarf es also in Zukunft nicht mehr.

Für die Ausfuhr von Digitalisblättern sind die Bestimmungen des betreffenden Landes zu beachten; für die Ausfuhr nach denjenigen Staaten also, in denen die Eichung nach der Katzenmethode durch die betreffende Pharmakopöe vorgeschrieben ist (z. B. Niederlande), würde die in Deutschland vorgenommene behördliche Eichung die dort vorgeschriebene Prüfung nicht überflüssig machen. Die Erwähnung der Anforderungen an die Reinheit der Droge, des Wasser- und Aschengehalts usw. im Arzneibuch ist trotz der amtlichen Prüfung nicht überflüssig; sie setzen den Apotheker in den Stand, die Angaben nachzuprüfen; auch kann im Streitfall erwiesen werden, ob die Digitalisblätter den Anforderungen voll entsprechen.

Durch die Bestimmung im Artikel „Tinctura Digitalis" „Fingerhuttinktur ist aus den in der Apotheke vorrätigen Fingerhutblättern herzustellen" ist eine amtliche Prüfung des Tierwirkungswertes der Tinktur überflüssig geworden. Auch hier wird in Zukunft vom Apotheker, als dem alleinigen Verkäufer der Tinctura Digitalis, ganz gleichgültig, ob vom Arzt Tinctura Digitalis titrata, normata oder dergleichen verschrieben wird, nur die Tinctura Digitalis des Arzneibuchs abzugeben sein. Firmen können also Fingerhuttinktur in Zukunft nicht mehr für den Verkauf im Inland herstellen, da der Apotheker nur solche Ware abgeben darf, die er aus seinen Beständen an staatlich geprüfter, pharmakologisch ausgewerteter Droge vorschriftsmäßig hergestellt hat.

Die Schwierigkeiten, die mit der Regelung der Probeentnahme, Prüfung, Verpackung und Lieferung der Folia und Tinctura Digitalis an die Apotheken des Reichs verbunden sind, bringen es mit sich, daß die Vorschriften des geltenden Arzneibuches für Fingerhutblätter und ihre Tinktur bis auf weiteres — vermutlich bis zum 31. Dezember 1927 — noch bestehen bleiben müssen[10]).

[10]) E. Rost, Das kommende Deutsche Arzneibuch. Deutsch. med. Wochenschrift Nr. 40, 1671 (1926).

Zur Einführung weiterer pharmakologisch geprüfter Arzneimittel hat sich die Arzneibuchkommission nicht entschließen können, großenteils deswegen, weil es den Bemühungen der chemischen Sachverständigen in der Kommission gelungen ist, chemische Gehaltsbestimmungen aufzufinden, die zweifellos genauer sind als die in jedem Fall mit einer großen Schwankungsbreite behafteten pharmakologischen Prüfungsmethoden am Tier; teils konnte davon abgesehen werden, weil die Drogen, wie Adonis vernalis, wegen zu geringer therapeutischer Bedeutung keine Aufnahme fanden. Chemische Bestimmungsverfahren wurden ausgearbeitet für Semen Strophanthi (grati)[11], wofür ein Gehalt von mindestens 4% wasserfreiem g-Strophanthin vorgeschrieben worden ist, desgleichen für Tinctura Strophanthi[11], die einen Gehalt von 0.4% aufzuweisen hat. Für Secale cornutum ist zunächst unter Verwendung eines Verfahrens zur Gewinnung annähernd reiner spezifischer Alkaloide von W. Straub[12]) ein Mindestgehalt von 0.05% wasserunlöslichen Mutterkornalkaloiden vorgeschrieben worden. Mutterkorn darf auch in Zukunft nicht länger als ein Jahr aufbewahrt werden; im Laufe der Zeit dürfte eine restlose Klärung der außerordentlich verwickelten Angelegenheit, die schon seit Jahrzehnten die pharmakologischen Kreise lebhaft beschäftigt, herbeigeführt werden. Auch die Schilddrüsenpräparate (Glandulae Thyreoideae siccatae) vermag man wohl befriedigend durch die chemische Bestimmung des Jodgehaltes (0.18% organisch gebundenes Jod) zu prüfen. Die Wurmmittel Oleum Chenopodii anthelminthici und Extractum Filicis lassen sich durch eine chemische Gehaltsbestimmung in ihrer Wirkung genügend genau begrenzen: Ersteres durch die Forderung eines Gehalts von annähernd 60% Askaridol, letzteres durch die eines Mindestgehalts von 25% Rohfilizin. Die ursprünglich ins Auge gefaßte, von mehreren Sachverständigen anderer Staaten vorgeschlagene pharmakologische Eichung des Hirnanhangs (Hypophysis) am überlebenden Uterus des jungfräulichen Meerschweinchens als Grundlage für die Forderung einer amtlichen pharmakologischen Prüfung einzuführen, hat aufgegeben werden müssen, da es den deutschen Sachverständigen nicht gelungen war, verläßliche Werte mit diesem Verfahren zu erhalten. Insulin mit einem Wirkungstiter auf den Blutzuckergehalt von Kaninchen ins Arzneibuch aufzunehmen, konnte nicht in Frage kommen. Die soeben bekanntgewordenen Resultate von therapeutischen Versuchen, den Diabetes durch Alkylguanidinderivate zu beeinflussen, zeigen, daß möglicherweise das aus der Bauchspeicheldrüse gewonnene Insulin nur ein Schritt, wenn auch ein sehr wichtiger, auf dem Wege zur rationellen Behandlung der Zuckerkrankheit gewesen ist.

Wenn unter den nach den Beschlüssen der Sachverständigen in Genf pharmakologisch zu prüfenden Arzneimitteln nur bezüglich eines einzigen, allerdings eines besonders wertvollen, entsprechende Vor-

---

[11]) Infolge Mangels an Gratus-Samen auf dem Weltmarkt bleiben die bisherigen Vorschriften bis auf weiteres in Geltung.

[12]) Forst (unter W. Straub), Verhandlungen in Rostock, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 112, Beiheft S. 50 (1926).

schriften in das neue Arzneibuch aufgenommen worden sind, so stellt dies keinen Nachteil der neuen Ausgabe des Arzneibuches dar. Weitgehende Vorsicht ist bei einem amtlichen für Jahre geltenden Vorschriftenbuch um so mehr am Platz, als man im Geltungsgebiet des Deutschen Arzneibuchs sich nicht bloß mit der Aufstellung der Vorschrift der pharmakologischen Prüfung begnügt, sondern bestrebt ist, den Ärzten durch Vermittelung der Apotheken einwandfreie pharmakologisch geprüfte Ware bereitzustellen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß z. B. die neueren Untersuchungen des Pharmakologen Cloetta[13]) in Zürich, der die wirksamen Inhaltsstoffe der Folia Digitalis rein dargestellt zu haben angibt, jede pharmakologische Prüfung dieser Droge einmal überflüssig machen werden. Daß es den chemischen Sachverständigen in der Arzneibuchkommission gelungen ist, für Semen Strophanthi, Secale cornutum, Glandulae Thyreoideae siccatae, Oleum Chenopodii anthelminthici und Extractum Filicis verläßliche chemische Bestimmungsverfahren ausfindig zu machen, wird allseitig nur begrüßt werden können, da eine chemische Bestimmung wirksamer Stoffe, selbst wenn sie noch nicht den höchsten Grad von Zuverlässigkeit aufweist, den schwer beherrschbaren pharmakologischen Untersuchungsverfahren an Tieren infolge ihrer großen individuellen Verschiedenheiten in jedem Falle vorzuziehen sein wird.

X

142. L. Haendel:

Die Ergänzungen und Änderungen der Artikel Sera und Tuberkuline in der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches.

Zu den in der 5. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches bereits über Sera enthaltenen Artikeln „Serum antidiphthericum—Diphtherie-Heilserum" und „Serum antitetanicum — Tetanus-Heilserum" sind in der neuen 6. Ausgabe weitere Artikel über Meningokokken-Serum, über Schweinerotlauf-Serum und über Geflügelcholera-Serum neu hinzugekommen, nachdem auch diese Sera seit dem Erscheinen der letzten Ausgabe des Arzneibuches durch landesrechtliche Verordnungen, und zwar das Meningokokken-Serum schon seit längerer Zeit, das Schweinerotlauf-Serum für Preußen durch Erlaß des Ministeriums für Landwirtschaft vom 6. November 1924. und das Geflügelcholera-Serum durch Erlaß des Ministeriums für Landwirtschaft vom 13. Mai 1925, einer staatlichen Prüfung unterstellt waren.

Die Aufnahme dieser neuen Artikel über weitere Sera machte ferner, in ähnlicher Weise wie dies bereits auch in der Pharmakopöe der Vereinigten Staaten von Nordamerika und in der der Schweiz der Fall ist, die Einfügung eines besonderen allgemeinen Artikels über

---

[14]) M. Cloetta, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 112, 261 (1926).

Sera erforderlich, in dem alle die Sera betreffenden allgemeinen sowie die für alle Sera gleichartigen Bestimmungen zusammengefaßt sind, wodurch regelmäßige und mehrfache Wiederholungen gleicher Angaben in den einzelnen Artikeln über die verschiedenen Sera nach Möglichkeit vermieden werden.

Auch die Beschriftung der Artikel hat insofern eine Neuerung erfahren, als nur in dem allgemeinen Artikel die lateinische Bezeichnung „Sera" neben der deutschen Bezeichnung mit aufgeführt ist, während die besonderen Artikel der einzelnen Sera jetzt nur die tatsächlich im Handel und in der Praxis jeweils gebräuchlichen Bezeichnungen „Diphtherie-Serum", „Meningokokken-Serum — Genickstarre-Serum", „Tetanus-Serum", „Schweinerotlauf-Serum" und „Geflügelcholera-Serum" als Überschrift führen. Die in der letzten Ausgabe des Arzneibuches benutzte Bezeichnung „Heilserum" ist bei den einzelnen Artikeln aufgegeben worden, weil sich diese Bezeichnung weder im Handel noch in der Praxis eingebürgert hat, und eine Verwendung verschiedener Sera ja tatsächlich nicht allein zu Heilzwecken, sondern auch zum vorbeugenden Schutz vor der Erkrankung in Frage kommt. Dementsprechend ist auch bei dem allgemeinen Artikel neben dem lateinischen Wort „Sera" die Bezeichnung „Schutz- und Heilsera" in der Überschrift gebraucht worden.

Der allgemeine Artikel enthält zunächst neben den kurzen Angaben, was Schutz- und Heilsera sind, welche Beschaffenheit, Färbung, welches Aussehen und welche Eigenschaften die flüssigen und getrockneten Sera zeigen, die Bestimmug, daß diese Sera nur in staatlich anerkannten und unter staatlicher Aufsicht stehenden Herstellungsstätten hergestellt und nur von Tieren gewonnen werden dürfen, die nicht nur frei von übertragbaren Krankheiten sind, sondern auch fortlaufend tierärztlich überwacht werden. Dabei ist in diesem Artikel nur ganz allgemein angegeben, daß Sera nicht nur von Pferden, sondern auch von anderen Tieren gewonnen werden können.

Weiterhin enthält dieser Artikel die allgemeine Bestimmung, daß alle Schutz- und Heilsera, die einer staatlichen Prüfung unterliegen, nur in den Handel gebracht werden dürfen, nachdem sie in einer staatlichen Prüfungsstelle nach den für die einzelnen Sera angegebenen Verfahren auf Unschädlichkeit, auf Keimfreiheit, auf den etwaigen Gehalt an Konservierungsmitteln sowie auf den etwaigen Gehalt an wirksamen Stoffen geprüft sind. In dem allgemeinen Artikel ist dabei eine bestimmte Prüfungsstelle nicht bezeichnet. Dagegen ist jeweils in den einzelnen Sonderartikeln die Prüfungsstelle, die für das betreffende Serum in Betracht kommt, angegeben.

Der allgemeine Artikel bringt ferner Bestimmungen darüber, in welchen Gefäßen (Fläschchen und Ampullen) die Sera in den Handel gebracht werden, über den Verschluß der Gefäße, über die Kennzeichnung der staatlichen Prüfung und über die Beschriftung, welche die Gefäße und ihre Verpackung haben müssen.

Zum Verschluß der Serum-Fläschchen dürfen Korkstopfen nur verwendet werden, wenn es sich um Sera handelt, die zum Gebrauch in der Tierarzneikunde bestimmt sind. Bei den anderen Sera kann

der Verschluß durch Gummistopfen oder nunmehr auch durch Gummikappen erfolgen.

Der die staatliche Prüfung kennzeichnende Verschluß der Fläschchen besteht aus einem über dem Stopfen oder der Kappe angebrachten Deckpapier, das mit einem Plombenverschlusse festgehalten wird. Die Plomben, die mit Bindfaden oder Spiraldraht festgehalten werden, müssen nicht mehr wie früher auf der einen Seite das Stempelzeichen der Prüfungsstelle und auf der anderen Seite die Ziffer tragen, welche die im Gesamtinhalt vorhandenen JE. angibt, sondern nur das Hoheitszeichen des Staates zeigen, in welchem die Herstellungsstätte des Serums gelegen ist. Außerdem tragen die Fläschchen nunmehr die Aufschrift: „Staatlich geprüft". Bei den Ampullen wird die staatliche Prüfung jetzt entweder durch Anbringen einer Plombe am Ampullenhalse gekennzeichnet, oder durch einen Ätzstempel, der um das staatliche Hoheitszeichen die Umschrift „Staatliche Kontrolle" zeigt.

Neu ist ferner, daß nicht nur die Gefäße, sondern auch ihre Verpackungen allgemein eine Aufschrift tragen, die außer der Bezeichnung der Herstellungsstätte, die Angabe des Inhalts in Kubikzentimeter oder Gramm, des Wirkungswertes des Serums und der Kontrollnummer sowie Vermerke enthält, aus denen die Prüfungsstätte, der Tag der staatlichen Prüfung sowie der späteste Zeitpunkt der Verwendbarkeit des Serums zu ersehen ist.

Der allgemeine Artikel enthält ferner die Angaben über die Lösung fester (getrockneter) Schutz- und Heilsera und außerdem die Bestimmung, daß flüssige Schutz- und Heilsera mit bleibender Trübung oder mit stärkerem Bodensatz und Schutz- und Heilsera einer bestimmten Kontrollnummer, deren Einziehung verfügt wurde, nicht abgegeben werden dürfen, sowie schließlich die Vorschrift, daß die Schutz- und Heilsera kühl, aber frostfrei und vor Licht geschützt aufzubewahren sind. Die Forderung der frostfreien Aufbewahrung ist neu eingefügt.

Von den die einzelnen Sera betreffenden Sonderartikeln, welche infolge der Voranstellung eines allgemeinen Artikels im allgemeinen kürzer gefaßt sind als in der 5. Ausgabe, ist folgendes zu erwähnen:

Artikel Diphtherie-Serum: Diphtherie-Serum kann nicht nur von Pferden oder Maultieren, sondern auch von Rindern und Hammeln, die mit Diphtheriegift immunisiert sind, gewonnen werden. Das von Rindern oder Hammeln gewonnene Serum, welches hauptsächlich zur vorbeugenden Anwendung, zur Schutzimpfung verwendet wird, braucht nur 100 JE. in 1 ccm zu enthalten, während in 1 ccm flüssigen Diphtherie-Serums von Pferden und Maultieren auch nach der neuen Ausgabe des Arzneibuches mindestens 350 JE. enthalten sein müssen. Als Konservierungsmittel ist bei dem Diphtherie-Serum und bei den anderen Sera Phenol oder Trikresol angegeben.

Gefäße, die hochwertiges Diphtherie-Serum (500 und mehr JE. in 1 ccm) enthalten, müssen in der Aufschrift durch ein D gekennzeichnet sein.

Nach der neuen Ausgabe sind die gebräuchlichsten Füllungen:

Nr. II	= 1000 J.E.	in 1 ccm weniger als 500 JE.
Nr. III	= 1500 JE.	
Nr. IV	= 2000 JE.	
Nr. V	= 3000 JE.	
Nr. III D	= 1500 JE.	in 1 ccm 500 oder mehr JE.
Nr. IV D	= 2000 JE.	
Nr. VIII D	= 4000JE.	

Die Farben der Umhüllungen, durch welche die verschiedenen Füllungen hinsichtlich ihres Gehalts an JE. außer durch die Aufschrift gekennzeichnet werden, sind unverändert geblieben.

Die Farbe der Umhüllung der Füllungen ist bei:

200 bis 499 JE., gelb,
500 bis 999 JE., grün,
1000 bis 1499 JE., weiß,
1500 bis 1999 JE., rot,
2000 bis 2999 JE., violett,
3000 bis 3999 JE., blau,
4000 bis 5999 JE., weiß mit gelbem Querstreifen,
6000 bis 7999 JE., weiß mit grünem Querstreifen,
8000 u. mehr JE., weiß mit rotem Querstreifen.

Artikel Meningokokken-Serum — Genickstarre-Serum: Meningokokken-Serum — Genickstarre-Serum ist Blutserum von Pferden oder Maultieren, die mit Meningokokken immunisiert sind. Auch bei dem Meningokokken-Serum erfolgt die staatliche Prüfung durch das Staatliche Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt am Main. Das Meningokokken-Serum wird dabei im Komplementbindungsversuch und im bakteriotropen Reagenzglasversuch ausgewertet.

Einfaches Meningokokken-Serum muß im Komplementbindungsversuch mindestens den Titer 1 : 100, im bakteriotropen Versuch mindestens den Titer 1 : 1000 haben.

Meningokokken-Serum mit dem doppelten, dem vierfachen oder achtfachen Wertgehalt des Mindesttiters wird als zweifaches, vierfaches oder achtfaches Meningokokken-Serum bezeichnet.

Meningokokken-Serum wird nur in flüssiger Form in Fläschchen oder Ampullen von 10 ccm und von 20 ccm Inhalt in den Handel gebracht.

Artikel Tetanus-Serum: Bei dem Artikel Tetanus-Serum ist nur zu erwähnen, daß das Serum nicht nur von Pferden sondern auch von Mautieren durch Immunisierung mit Tetanusgift gewonnen werden kann. Besonders bemerkenswerte Abänderungen liegen bei diesem Artikel sonst nicht vor.

Artikel Schweinerotlauf-Serum: Das Schweinerotlauf-Serum ist Blutserum von Pferden oder Maultieren, die mit Schweinerotlauf-

bazillen immunisiert sind. Die Prüfung dieses Serums erfolgt, soweit es sich um Serum aus Herstellungsstätten handelt, die westlich der Elbe gelegen sind, in dem Staatlichen Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M., während Sera für Veterinärzwecke, deren Herstellungsstätten östlich der Elbe gelegen sind, in dem Hygienischen Institut der Tierärztlichen Hochschule in Berlin geprüft werden. Das Serum muß mindestens 100 JE. in 1 ccm enthalten. Die Wertbestimmungsprüfung des Serums erfolgt im Tierversuch an Mäusen im Vergleich mit einem Standardserum von 100 JE. in 1 ccm unter Verwendung einer Rotlaufkultur bestimmter Virulenz. Das Serum muß dabei in seiner Wirkung der des benutzten Standardserums entsprechen. Es können auch höherwertige Sera, z. B. mit 200 JE. in 1 ccm, zur Prüfung hergestellt werden.

Das Serum muß jetzt nicht nur für die Anwendung beim Menschen, sondern auch für den Gebrauch in der Tierarzneikunde keimfrei sein. Dagegen darf Schweinerotlauf-Serum für Veterinärzwecke in Fläschchen in den Handel gebracht werden, die nur Korkstopfenverschluß haben, während die Sera zur Benutzung beim Menschen nur in zugeschmolzenen Ampullen oder in mit Gummistopfen oder Gummikappen verschlossenen Fläschchen in den Verkehr kommen dürfen. Das Serum gelangt nur in flüssiger Form in Ampullen oder Fläschchen von 10 ccm und mehr Inhalt in den Handel.

Artikel Geflügelcholera-Serum: Das Geflügelcholera-Serum ist Blutserum von Pferden oder anderen Einhufern, die mit Geflügelcholerabazillen immunisiert sind. Es können sonach auch Esel zur Immunisierung benutzt werden. Die Prüfung dieses Serums erfolgt ebenfalls, soweit es sich um Serum aus Herstellungsstätten handelt, die westlich der Elbe gelegen sind, in dem Staatlichen Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M., während Sera aus östlich der Elbe gelegenen Herstellungsstätten wiederum in dem Hygienischen Institut der Tierärztlichen Hochschule in Berlin geprüft werden. Auch dieses Serum muß mindestens 100 JE. in 1 ccm enthalten. Seine Wertbestimmungsprüfung erfolgt in entsprechender Weise wie die des Rotlauf-Serums im Tierversuch an Mäusen im Vergleich mit einem Standardserum von 100 JE. in 1 ccm unter Verwendung einer Geflügelcholerakultur bestimmter Virulenz. Die Wirkung des zu prüfenden Serums muß dabei wieder der des Standardserums entsprechen. Höherwertige Sera können ebenfalls zur Prüfung gestellt werden.

Das Serum gelangt nur in flüssiger Form in zugeschmolzenen Ampullen oder in mit Korkstopfen verschlossenen Fläschchen von 10 und mehr ccm Inhalt in den Handel.

Außer dem schon in der 5. Ausgabe des Arzneibuches enthaltenen Artikel „Tuberkulinum-Koch — Alt-Tuberkulin" sind in der neuen 6. Ausgabe noch weitere Artikel über Tuberkuline, und zwar je ein Artikel „Tuberkulin A. F. — Albumosefreies Tuberkulin" und „Bovo-Tuberkulin Koch — Perlsucht-Tuberkulin", sowie ein diesen Sonderartikeln vorangehender allgemeiner Artikel „Tuberkuline" neu aufgenommen worden. Die Aufnahme des albumosefreien Tuberkulins und des Bovo-Tuberkulins erfolgte, weil auch diese Präparate der

staatlichen Prüfung unterstellt sind. Von einer lateinischen Bezeichnung in den Beschriftungen ist bei diesen Artikeln in der neuen Ausgabe ganz abgesehen worden. In dem allgemeinen Artikel sind wieder die allgemeinen sowie die für alle aufgenommenen Tuberkuline gleichartigen Bestimmungen und Angaben zusammengefaßt. Er enthält neben der Angabe, was Tuberkuline sind, welche Beschaffenheit, Färbung, welches Aussehen und welche Eigenschaften die flüssigen und getrockneten Tuberkuline haben, ebenfalls die Bestimmung, daß Tuberkuline nur in staatlich anerkannten und unter staatlicher Aufsicht stehenden Herstellungsstätten hergestellt werden, und die einer staatlichen Prüfung unterliegenden Tuberkuline nur in Handel gebracht werden dürfen, nachdem sie in einer staatlichen Prüfungsstelle nach den für die einzelnen Tuberkuline angegebenen besonderen Verfahren auf Unschädlichkeit, auf Keimfreiheit, auf den etwaigen Gehalt an Konservierungsmitteln sowie auf ihren Gehalt an wirksamen Stoffen staatlich geprüft sind.

Es ist hier somit die Angabe in dem Artikel „Tuberkulinum Koch — Alt-Tuberkulin" der 5. Ausgabe, nach der „auf den gleichbleibenden Gehalt an spezifischen Toxinen" zu prüfen war, jetzt durch die andere Fassung, daß die Prüfung auf den Gehalt „an wirksamen Stoffen" erfolgt, ersetzt worden. Neu ist ferner, daß sich die Prüfung jetzt auch auf die Feststellung der Keimfreiheit erstreckt, und daß nunmehr der Zusatz eines Konservierungsmittels zu den Tuberkulinen gleichfalls gestattet ist.

Außerdem enthält der allgemeine Artikel auch die Bestimmungen darüber, in welchen Gefäßen (Flaschen, Ampullen) die Tuberkuline in den Handel gebracht werden, wie der Verschluß der Gefäße, die Kennzeichnung der staatlichen Prüfung und wie die Beschriftungen, welche die Gefäße und ihre Verpackungen zu tragen haben, sein müssen. Diese Vorschriften stimmen im allgemeinen mit den für die Sera gegebenen Bestimmungen überein.

Schließlich bringt der Artikel noch die Anweisung über die Lösung festen Tuberkulins und die Herstellung von Verdünnungen von Tuberkulinen, die im allgemeinen den Angaben in dem Artikel über „Tuberkulinum Koch — Alt-Tuberkulin" der 5. Ausgabe entspricht. Die Vorschrift über die Aufbewahrung ist ebenfalls durch den Zusatz „aber frostfrei" ergänzt.

Artikel „Tuberkulin Koch — Alt-Tuberkulin": Dieser Artikel hat infolge der Aufnahme des allgemeinen Artikels eine wesentliche Kürzung erfahren.

Abgesehen von der bereits erwähnten Änderung der Überschrift ist bei ihm nur zu bemerken, daß das Tuberkulin Koch als Konservierungsmittel 0.5% Phenol enthalten darf, und daß gegenüber der in der 5. Ausgabe enthaltenen Angabe, wonach das Alt-Tuberkulin 40% Glycerin enthält, in der vorliegenden Ausgabe von einer bestimmten Angabe des Glyceringehaltes ganz abgesehen ist, weil der Glyceringehalt keine Gleichmäßigkeit aufweist, sondern von der Entwicklung und dem Wachstum der Kultur jeweils abhängig ist.

Artikel „Tuberkulin A. F. — Albumosefreies Tuberkulin“: Albumosefreies Tuberkulin wird aus Kulturen von Tuberkelbazillen, die auf einer von Albumosen und Peptonen freien Nährsalzlösung gezüchtet sind, in entsprechender Weise wie das Alt-Tuberkulin durch Eindampfen auf ein Zehntel und darauffolgendes Filtrieren hergestellt. Es stellt eine klare, hellgelbe Flüssigkeit dar, der ebenfalls als Konservierungsmittel 0.5% Phenol zugesetzt sein darf. Aus dem flüssigen albumosefreien Tuberkulin wird auch ein festes Präparat gewonnen. Die Prüfung des albumosefreien Tuberkulins auf den Gehalt an wirksamen Stoffen erfolgt ebenso wie die des Alt-Tuberkulins im Tierversuch an tuberkuloseinfizierten Meerschweinchen im Vergleich mit einem Standardtuberkulin.

Artikel „Bovo-Tuberkulin Koch — Perlsucht-Tuberkulin“: Das Perlsucht-Tuberkulin wird aus glycerinhaltigen Fleischbrühekulturen von Tuberkelbazillen des Typus bovinus in gleicher Weise wie das Alt-Tuberkulin aus Kulturen des Typus humanus hergestellt. Hinsichtlich der Farbe seines Aussehens und hinsichtlich seines Geruchs gleicht es dem Alt-Tuberkulin und wird auch in derselben Weise wie dieses geprüft. Die Fassung des Artikels stimmt im übrigen mit der des Artikels „Alt-Tuberkulin“ überein.

XI

143. L. Haendel:

Die Artikel über Salvarsanpräparate in der 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches.

In der neuen Ausgabe des Deutschen Arzneibuches haben auch die von der I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft (Farbwerke in Höchst a. M.) hergestellten Arsenobenzolverbindungen (Salvarsan (Altsalvarsan), Neosalvarsan, Salvarsannatrium, Silbersalvarsan, Neosilbersalvarsan und Sulfoxylsalvarsan Aufnahme gefunden, nachdem Vorschriften über die staatliche Prüfung dieser Präparate aufgestellt worden sind, deren Einführung durch landesrechtliche Verordnungen, in Preußen durch Erlaß des Preußischen Ministers für Volkswohlfahrt vom 26. August 1926, erfolgt ist. Den Sonderartikeln über die einzelnen Präparate ist in entsprechender Weise wie bei den Artikeln über Sera und Tuberkuline ebenfalls ein allgemeiner Artikel „Salvarsanpräparate“ vorgestellt, in welchem die für die betreffenden Präparate gemeinsamen Bestimmungen und Angaben zusammengefaßt sind. Es ist darin zunächst die gemeinsame Bestimmung angeführt; daß die in den folgenden Sonderartikeln aufgeführten Arsenobenzolverbindungen nur in den Handel gebracht werden dürfen, nachdem sie in dem Staatlichen Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. der staatlichen Prüfung nach den

darüber erlassenen besonderen Vorschriften unterzogen und zum Verkauf zugelassen sind. Weiterhin enthält der Artikel die Angabe, daß die betreffenden Präparate, mit Ausnahme des Sulfoxylsalvarsans, das in Lösung in den Verkehr gelangt, nur in fester Form in zugeschmolzenen Glasampullen in den Handel kommen. Die Ampullen und ihre Verpackungen müssen eine Aufschrift tragen, aus der die Herstellungsstätte, der Inhalt nach Art und Menge sowie die Herstellungsnummer ersichtlich ist, und die außerdem noch den Vermerk „Staatlich geprüft" sowie die Angabe über den Tag des Abschlusses der staatlichen Prüfung enthält. Auf den Ampullen wird die staatliche Prüfung wie bei den Sera durch einen Ätzstempel gekennzeichnet, der um das Hoheitszeichen des Staates, in dem die Herstellungsstätte gelegen ist, die Umschrift „Staatliche Kontrolle" zeigt.

Schließlich bringt der allgemeine Artikel noch die Bestimmung, daß Salvarsanpräparate einer bestimmten Herstellungsnummer, deren Einziehung verfügt ist, nicht abgegeben werden dürfen, und bezüglich der Aufbewahrung der Präparate, daß sie kühl, aber frostfrei und vor Licht geschützt aufzubewahren sind, mit dem weiteren Zusatz: „Sehr vorsichtig aufzubewahren".

Die folgenden Sonderartikel über die einzelnen Präparate führen als Überschrift jeweils die auf Grund des Warenzeichengesetzes geschützte Bezeichnung [Salvarsan (E. W.), Neosalvarsan (E. W.), Salvarsannatrium (E. W.), Silbersalvarsan (E. W.), Neosilbersalvarsan (E. W.), Sulfoxylsalvarsan (E. W.)], wobei die Tatsache, daß es sich dabei um wortgeschützte Bezeichnungen handelt, durch den in Klammern erfolgten Zusatz der Buchstaben E. W. = eingetragenes Warenzeichen, besonders kenntlich gemacht ist.

Neben der Beschreibung der äußerlich wahrnehmbaren Eigenschaften der einzelnen Präparate und den Angaben über ihre Löslichkeit, das Aussehen und die Reaktion der Lösungen sind bei den einzelnen Sonderartikeln Identitätsreaktionen angegeben, die nach der Sachlage nur die Beschreibung der Präparate ergänzen sollen, nicht aber als Anleitung einer Nachprüfung in der Apotheke gedacht sind.

Dem Apotheker ist bezüglich dieser Präparate nur zur Pflicht gemacht, ausschließlich staatlich geprüfte Präparate abzugeben, diese nach den gegebenen Vorschriften aufzubewahren und die Prüfung höchstens auf äußerlich wahrnehmbare Veränderungen und auf die Unversehrtheit des amtlichen Verschlusses zu erstrecken. Die Prüfungen, die zur Gewährleistung der Zuverlässigkeit dieser Präparate ausgeführt werden müssen, können nur außerhalb des Rahmens eines Apothekenlaboratoriums ausgeführt werden. Die Gewähr für ihre Zuverlässigkeit kann hier nicht von dem Apotheker übernommen werden, sondern wird durch die staatliche Prüfung sichergestellt.

Es soll daher hier auch auf diese Vorschriften über die staatliche Prüfung dieser Präparate, welche in dem Arzneibuch selbst nicht enthalten sind, ebenfalls kurz eingegangen werden. Für die staatliche Prüfung jedes dieser Präparate gelten besondere Bestimmungen, die mit Bezug auf die „Vorschriften über Schutz- und Heilmittel, die einer staatlichen Prüfung unterstehen" aufgestellt sind.

Diese „Vorschriften über Schutz- und Heilmittel, die einer staatlichen Prüfung unterstehen" umfassen neun Paragraphen und sind ganz allgemein gehalten.

Sie bestimmen im § 1, daß die nachstehend aufgeführten Arsenobenzolverbindungen Salvarsan, Neosalvarsan, Salvarsannatrium, Silbersalvarsan, Neosilbersalvarsan und Sulfoxylsalvarsan erst in den Handel gebracht werden dürfen, nachdem sie in dem Staatlichen Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. nach den darüber erlassenen besonderen Bestimmungen der staatlichen Prüfung unterworfen worden sind. Eine Entscheidung, inwieweit noch andere Schutz- und Heilmittel der staatlichen Prüfung zu unterstellen, welche Prüfungsstellen für die Vornahme der Prüfung zuständig und welche Prüfungsverfahren dabei anzuwenden sind, wird nach dem Wortlaut des § 1 vorbehalten. Entschließungen darüber treffen die Landesregierungen im Einvernehmen mit der Reichsregierung auf Vorschlag des Reichsgesundheitsrates.

Die weiteren Paragraphen regeln die Überwachung der Fabrikationsbetriebe, welche Schutz- und Heilmittel herstellen, die der staatlichen Aufsicht unterliegen, die Aufgaben der Kontrollbeamten, die Sicherstellung der zur staatlichen Prüfung gestellten Präparate während der Prüfung, sowie die Art der Verpackung und Kennzeichnung der staatlich geprüften Präparate.

In § 8 wird der Erlaß besonderer Bestimmungen über eine zeitliche Begrenzung der Verwendbarkeit bestimmter Präparate sowie über eine vorzeitige Einziehung einzelner Herstellungsnummern der Präparate vorbehalten.

§ 9 endlich setzt fest, daß die vorstehenden Bestimmungen auf die aus dem Ausland eingeführten Erzeugnisse entsprechende Anwendung finden.

Die besonderen Prüfungsvorschriften für die einzelnen Präparate enthalten die speziellen und technischen Bestimmungen für die Durchführung der Prüfung im einzelnen Falle.

Die Prüfung selbst zerfällt dabei bei allen bisher in Betracht kommenden Salvarsanpräparaten in eine chemische und biologische sowie in die Feststellung der klinischen Brauchbarkeit der Präparate.

Die chemische Prüfung erstreckt sich jeweils bei allen diesen Präparaten gleichmäßig auf die Feststellung der chemisch-physikalischen Eigenschaften und Identitätsreaktionen, besonders auch auf die Feststellung der Löslichkeit und auf die Bestimmung des Gehalts an den wichtigsten Elementen, der Moleküle, für welche Grenzwerte festgesetzt sind.

Insbesondere wird neben dem Gehalt an Arsen beim Altsalvarsan, Salvarsannatrium und Sulfoxylsalvarsan auch die Menge des Schwefels, beim Neosalvarsan auch der Gehalt an Schwefel und Formaldehydsulfoxylen, beim Silbersalvarsan der Gehalt an Silber und beim Neosilbersalvarsan der Gehalt an Silber und Schwefel bestimmt.

Die biologische Prüfung lehnt sich in gewissem Sinne an die bei der staatlichen Prüfung der Sera benutzte Prüfungstechnik an. Von besonderer Bedeutung ist hier die Einführung eines Standardsalvarsans durch Kolle, das nicht nur für die Beurteilung der Giftigkeit der Präparate, sondern auch für die Feststellung ihres Heilwertes als Maßstab dient, eine genauere quantitative Bestimmung des Heilwertes der Präparate ermöglicht, und das bei den deutschen Prüfungsvorschriften in dieser Weise erstmalig zur Anwendung gelangt.

Die biologische Prüfung erstreckt sich somit sowohl auf die Bestimmung der Giftigkeit wie auf die Bestimmung des Heilwertes der einzelnen Präparate im Tierversuch.

Die Prüfung auf Giftigkeit zur Sicherstellung, daß die Präparate auf eine bestimmte geringe Toxizität für den Tierkörper eingestellt sind, erfolgt dabei nach den Vorschriften jeweils durch zwei Giftwertbestimmungen, von denen durch drei verschiedene Prüfer die eine an mehreren Serien von Mäusen, die zweite an einer Serie von Ratten durchgeführt wird. Zur Feststellung des Grenzwertes der Toxizität wird außerdem vom Prüfungsinstitut der Vergleich mit einem Standardsalvarsan herangezogen. Dabei wird nicht einfach der für das Standardsalvarsan gefundene Toxizitätswert zugrunde gelegt, sondern es werden jeweils gleichzeitig Parallelreihen von Versuchstieren mit dem Standardsalvarsan in entsprechender Dosierung injiziert, um auch etwaige Fehlerquellen, die durch eine schwankende Empfindlichkeit der benutzten Tiere bedingt sein können, auszuschließen.

Bei beiden Giftwertbestimmungen sollen etwa 60% der Tiere während der Beobachtungszeit am Leben bleiben.

Diese Toxizitätsbestimmungen gestatten nicht allein die Sicherstellung, daß ein Präparat einen bestimmten Giftwert nicht überschreitet, sondern sie lassen auch an den Ratten bereits bestimmte neurotoxische Symptome erkennen und ermöglichen die Ausschaltung solcher Präparate.

Aus der Tatsache, daß der Heilwert der in Betracht kommenden Präparate nicht immer mit dem Giftwert parallel geht, hat sich die Folgerung ergeben, daß neben der Sicherstellung, daß ein Präparat eine bestimmte Toxizität nicht überschreitet, auch die optimale Heilwirkung des Präparates bei den Prüfungen sichergestellt werden muß.

Die Feststellung der Heilwirkung wird, abgesehen vom Sulfoxylsalvarsan, im Tierversuch an trypanosomeninfizierten Mäusen jeweils im Vergleich mit einem Standardsalvarsan vorgenommen. Auch bei dem Sulfoxylsalvarsan erfolgt die Feststellung der Heilwirkung in entsprechender Weise im Vergleich mit einem Standardsalvarsan, nur werden bei den Versuchsreihen statt trypanosomeninfizierter Mäuse mit Rekurrensspirochäten infizierte Mäuse benutzt, weil Sulfoxylsalvarsan keine ausreichende Wirkung auf die Trypanosomeninfektion hat. Die Präparate müssen bei der Prüfung hinsichtlich ihres Heilwertes dieselbe Wirkung zeigen wie das benutzte Standardsalvarsan.

Was schließlich die klinische Prüfung anlangt, so wird diese jeweils von zwei als zuständig staatlich anerkannten öffentlichen

Krankenanstalten vorgenommen. Die Anstalten erhalten zu diesem Zwecke zunächst von den Präparaten, die sich bei der chemischen und bei der biologischen Prüfung auf Toxitität und Heilwert als einwandfrei und von optimaler Heilwirkung erwiesen haben, je 25 Röhrchen in den handelsgebräuchlichsten Dosierungen. Erst wenn von diesen beiden Stellen dem Prüfungsinstitut die klinische Wirksamkeit und das Fehlen von Nebenerscheinungen bestätigt wird, was innerhalb von 3 Wochen nach dem Empfang der Prüfungsnummer zu geschehen hat, und auf diese Weise die chemische und biologische Prüfung ergänzt und auch klinisch bestätigt ist, erfolgt seitens der Prüfungsstelle die Freigabe der geprüften Präparate.

Wissenschaftlicher Teil.

144. Heinrich Tauber und Julius Zellner:

Zur Chemie des Oleanders.

Eingegangen am 9. Juli 1926.

Die Blätter des Oleanders sind schon wiederholt Gegenstand chemischer Untersuchungen gewesen, von denen besonders jene von Schmiedeberg[1]) und Straub[2]) wichtig sind. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Kenntnis der Oleanderstoffe[3]) liefern, doch werden zur völligen Klärung des komplizierten Tatbestandes wohl noch zahlreiche Beobachtungen zu machen und manche Schwierigkeiten zu überwinden sein.

Das von uns verarbeitete Material stammte aus der Umgebung von Neapel, seine Menge betrug lufttrocken etwa 15 kg; es wurde in fein gemahlenem Zustande extrahiert.

1. Zunächst extrahierte man, hauptsächlich um die Fette, Wachse und Harze der Blätter zu gewinnen, einen Teil des Pflanzenpulvers mit Trichloräthylen; der gewonnene Extrakt, eine dunkelgrüne, salbenartige Masse, wurde durch Auskochen mit Petroläther in einen in diesem Solvens löslichen Anteil (A) und in einen darin unlöslichen Anteil (B) zerlegt. Die Partie (A) ließ sich mittels indifferenter Lösungsmittel nicht aufarbeiten, man verseifte sie daher mit 10%iger alkoholischer Lauge und schüttelte das Verseifungsprodukt mit Äther aus, wodurch die unverseifbaren Anteile (a) von den verseiften (b) getrennt wurden.

Den Anteil (a) befreite man durch Umfällen aus Essigester von gelbroten Begleitstoffen und erhielt aus ihm durch oftmaliges Umkristallisieren aus Alkohol und zuletzt aus Acetonessigester einen in silberglänzenden Schüppchen kristallisierenden Körper vom konstanten Fp. 70°.

4.068 mg Sbst.: 5.47 mg H_2O, 12.59 mg CO_2; 3.921 mg Sbst.: 5.23 mg H_2O, 12.16 mg CO_2; H = 14.95, 14.93%, C = 84.40, 84.58%.

Molekulargewicht nach Rast: 0.610 mg Sbst.: 2.936 mg Campher, Depression 18°. — 0.661 mg Sbst.: 3.903 mg Campher, Depression 14°. M = 462.5.

$C_{34}H_{70}$. Ber.: H 14.64, C 85.35, M 478.

Der Körper ist löslich in Alkohol, Aceton, Benzol, Benzin, Chloroform, unlöslich in Wasser, Laugen und Säuren und wird weder von Brom noch von Kaliumpermanganat angegriffen. Analyse und chemisches Verhalten beweisen, daß ein Paraffin vorliegt, wie solche schon vielfach in Pflanzen angetroffen worden sind[4]). Besonders ähnlich scheint das von H. Vogl[5]) in Alchemilla aufgefundene zu sein.

---

[1]) Archiv exper. Path. **16**, 151 (1882).
[2]) Ebenda, **82**, 327 (1918).
[3]) Vgl. Wehmer, Die Pflanzenstoffe 1911, S. 626.
[4]) Czapek, Biochemie d. Pflanzen, III, 601 (1921).
[5]) Monatshefte **44**, 19 (1923).

andrin 4 bezeichnet, zur Verfügung gestellt. Da wir aus unserem Pflanzenmaterial diesen Stoff nicht zu isolieren vermochten, wandten wir uns bezüglich der Aufarbeitungsmethode an die genannte Fabrik, die uns in entgegenkommender Weise den folgenden Trennungsgang mitteilte: „1. Das Oleandrin 1 (siehe oben) wurde aus dem Kaltwasserextrakt bei uns in der Weise erhalten, daß dieser Extrakt zunächst mit Bleiacetat gereinigt und mit Glaubersalz entbleit wurde. Dann erfolgte die Ausschüttelung mit reichlichen Mengen Chloroform (insgesamt etwa das 4½fache der Oleanderblätter). Die Chloroformlösung wurde auf ein kleines Volumen im Vakuum eingedampft und das Oleandrin 1 mit Petroläther gefällt. 2. Wenn man das Filtrat von der Petrolätherfällung wieder konzentriert, so scheiden sich aus dem Rückstand nach längerem Stehen Kristalle aus, die ein Gemisch von Oleandrin 4 und Oleandrin 6 sind. Dieses Gemisch behandelt man mit Ätherweingeist, wobei Oleandrin 4 ungelöst bleibt, während Oleandrin 6 in Lösung geht. Das Oleandrin 4 wird aus Sprit in der Art umkristallisiert, daß man der heißen alkoholischen Lösung wenig Wasser bis zur beginnenden Trübung zusetzt. Beim Erkalten scheidet sich Oleandrin 4 in Täfelchen aus. Die ätherweingeistige Mutterlauge von Oleandrin 4 gibt einen Verdampfungsrückstand, der Krusten absetzt, die, nach Art des Oleandrins 4 aus Sprit umkristallisiert, feine Nädelchen bilden."

In unserem Falle blieb nun an der Stelle des analytischen Ganges, wo das Oleandrin 4 ungelöst zurückbleiben sollte, kein Rückstand; ob dies auf zu geringe Substanzmengen oder auf Besonderheiten des Rohmaterials zurückzuführen ist, läßt sich vorläufig nicht sagen.

Das Böhringersche Oleandrin 4 macht den Eindruck eines wohldefinierten und von Oleandrin 6 verschiedenen Körpers. Der Fließpunkt liegt zwar dem des letzteren ganz nahe (224—225° im geschlossenen Röhrchen), auch die Farbenreaktionen sind dieselben, abweichend dagegen ist die Kristallisation (sechsseitige Blättchen) sowie die Zusammensetzung.

3.640 mg Sbst.: 2.65 mg H_2O, 9.30 mg CO_2; 4.38 mg Sbst.: 3.60 mg H_2O, 11.21 mg CO_2; 5.235 mg Sbst.: 4.15 mg H_2O, 13.365 mg CO_2, H = 8.08, 8.72, 8.87%, C = 69.7, 69.47, 69.65%.

Molekulargewicht nach Rast: 0.803 mg Sbst.: 3.589 mg Campher, Depression 16.5°; 0.501 mg Sbst.: 2.514 mg Campher, Depression 14.5°; M = 542.6.

Diese Werte würden den Formeln $C_{33}H_{46}O_8$ oder $C_{33}H_{48}O_8$ entsprechen.

Da die Annahme möglich war, daß die beiden Substanzen bloß durch einen Gehalt an Kristallwasser — oder — Alkohol unterschieden seien, wurden sie mehrere Stunden im indifferenten Gasstrom bei 100° getrocknet, doch ergab sich dabei kein merkbarer Gewichtsverlust.

Das Oleandrin 4 läßt sich durch Kochen mit Essigsäureanhydrid unter Zusatz von wasserfreiem Natriumacetat in ein Acetylprodukt überführen, das aus Essigester-Benzingemisch in Blättchen vom Fließpunkt 210° kristallisiert.

3.47 mg Sbst.: 2.62 mg H_2O, 8.475 mg CO_2; H = 8.47%, C = 66.63%.

Es scheinen 3 oder 4 Acetyle eingetreten zu sein, doch stimmt der Wasserstoffgehalt nicht; Substanzmangel verhinderte die Wiederholung der Analyse

In den Mutterlaugen des von uns dargestellten Oleandrins 6 finden sich amorphe Substanzen, die ebenfalls die Reaktionen der Oleandrine zeigen; ganz ähnliche Körper bilden den Hauptbestandteil des Oleandrins 1 der Firma Böhringer; sie erscheinen, aus Chloroformlösung mit Petroläther gefällt, als gelbliches Pulver, beim Eindampfen der Lösung als gelbe, glasige Masse und zeigen eine lange Schmelzlinie (90—120°). Sie geben dieselben Farbenreaktionen wie die kristallisierten Glucoside und so wie diese keine Cholestolreaktion.

Somit sind in den Oleanderblättern mindestens drei Glucoside enthalten, zwei kristallisierte und ein amorphes, doch dürfte das letztere wahrscheinlich noch ein Gemisch sein.

Von sonstigen Stoffen wurden in den Oleanderblättern noch gefunden: Gerbstoffe, die in bekannter Weise mittels der Bleisalze abgetrennt wurden; sie gehören dem Protocatechutypus an, da sie bei der Kalischmelze Brenzcatechin liefern[6]).

Eisenchlorid gibt Grünfärbung, später dunkle Fällung; Kupferacetat: braungrüne Fällung; Bleiacetat: gelber Niederschlag; Ätzbaryt, Zinnchlorid, Bromwasser: gelbe Fällungen; Kaliumbichromat: braungrüne Fällung; Kochsalzgelatine: grauer Niederschlag.

Weiter wurde Traubenzucker nachgewiesen.

Nachweis durch die Darstellung des Glucosazons (Fp. 205°); eine Lösung, die pro 100 ccm 4.820 g Kupfer aus Fehlingscher Lösung reduzierte, drehte im 2-dm-Rohr 8° Ventzke (= 2.77 Kreisgrade nach rechts; sind x und y die in 100 ccm enthaltenen Menge von Glucose und Fructose, so ergibt sich aus obigen Daten $x = 2.702$ g, $y = -0.007$ g; aus dem geringen negativen Wert für y geht hervor, daß kein Fruchtzucker vorhanden ist.

Die vorhandenen Polysaccharide wurden nicht näher untersucht.

Die Mikroanalysen sind teils von Herrn Dr. O. Wintersteiner (Graz), teils von der Firma Feinchemie (Tübingen), die Mikromolekulargewichtsbestimmungen von Herrn Prof. K. Oettinger (Wien) ausgeführt worden, wofür wir besten Dank sagen.

Zu besonderem Danke sind wir verpflichtet Herrn Prof. Cavara, Direktor des Botan. Institutes in Neapel, für die Beschaffung des Rohmaterials und der Firma C. F. Böhringer & Söhne (Mannheim) für ihre freundliche Unterstützung mit Rat und Tat.

---

145. A. Heiduschka und C. Pyriki: Beitrag zur Kenntnis von Myrosin und Sinigrin.

(Mitteilung aus dem Laboratorium für Lebensmittel- und Gärungschemie der Sächs. Technischen Hochschule, Dresden.)

Eingegangen am 1. Juli 1926.

Das Myrosin, das charakteristische Enzym der Cruciferen, auch in anderen nahe verwandten Pflanzenordnungen verbreitet, wurde von Bussy entdeckt und von Guignard näher erforscht.

---

[6]) Vgl. Pieszcek, Archiv d. Pharm. 228, 352 (1890).

Guignard[1]) isolierte Myrosin aus weißen Senfsamen unter Erhitzung des Auszuges auf 70°, um das überschüssige Eiweiß zu koagulieren. Da jedoch hierbei, wie wir beobachtet haben, die enzymatische Kraft herabgesetzt wird, modifizierten wir die Herstellungsmethode folgendermaßen:

Der gepulverte weiße Senf wurde 5 bis 6 Stunden in Wasser von 40° eingeteigt und dann unter Zusatz von etwas Wasser von 40° durch ein Tuch abgepreßt. Der gewonnene dickflüssige Saft wurde durch Faltenfilter filtriert und das ganz klare Filtrat mit dem doppelten Volumen Alkohol (90 Vol.%) unter Umrühren versetzt, wodurch das Myrosin gefällt wurde. Das Myrosin wurde abgesaugt, bei Zimmertemperatur getrocknet, pulverisiert, mit Äther ausgewaschen und wieder getrocknet.

Die Ausbeute nach der Originalmethode von Guignard betrug 14 g Myrosin aus 0.5 kg weißem Senf, nach unserer modifizierten Methode 40 g. Der Wirkungsgrad des ersteren Produktes war viel schwächer, wie Versuch 1 zeigte. (Siehe Tabelle 1.)

Bei der Herstellung von Sinigrin nach der modifizierten Bussyschen[2]) Methode, konnten wir trotz dreimaligen Versuchen Sinigrin nicht kristallisiert erhalten, wie es dort angegeben ist, sondern nur in einem konzentrierten Auszug. Der Auszug war dunkelbraun, schmeckte bitter und besaß einen malzigen Geruch. Beim Eindampfen hinterblieb ein sirupartiger Rückstand. Einige Tropfen von diesem Auszug, mit Wasser verdünnt, und mit etwas Myrosin versetzt, ergaben nach einiger Zeit eine starke Senfölentwicklung.

Von den erhaltenen Produkten wurde die Wirksamkeit unter verschiedenen Bedingungen und mit verschiedenen Mengen geprüft. Die Resultate befinden sich in der nachstehenden Tabelle. Als Maßstab wurde die sich entwickelnde Menge Senföl festgestellt, und zwar indem sie mit Wasserdampf abdestilliert und das Destillat in 96°/oigem Alkohol aufgefangen wurde. Hierin wurde die Bestimmung des Senföls nach dem Deutschen Arzneibuch V ausgeführt.

Nach den Tabellen ist, wie oben schon hervorgehoben, das nicht auf 70° erhitzte Enzym bedeutend wirksamer als das nach Guignard hergestellte. Die enzymatische Kraft des Myrosins, die bei 70° merklich geschwächt wird, verschwindet beim Erhitzen auf 85° vollständig.

Um zu einem möglichst reinen Produkt zu gelangen, wurde folgender Versuch angestellt:

30 g Rohmyrosin wurden mit etwa 600 ccm Wasser geschüttelt und das Filtrat mit 90°/oigem Alkohol gefällt, abfiltriert und getrocknet; dann noch dreimal ebenso behandelt. Die erhaltenen Fraktionen wurden auf ihre Wirksamkeit untersucht, sie sind nachstehend mit 1b, 2b, 3b und 4b bezeichnet, die verbliebenen unlöslichen Rückstände mit 1a, 2a, 3a, 4a, Fraktion 4b wurde außerdem noch dialysiert. Die Prüfungsergebnisse der Wirkung dieser Präparate auf Sinigrinauszug zeigt die Tabelle 3. Bei den Versuchen dieser Tabelle ließen wir 0.01 g Myrosin und 1 ccm Sinigrinauszug während 24 Stunden bei 18° aufeinander einwirken.

---

[1]) Green-Windisch „Die Enzyme", 1901, S. 155.
[2]) Green-Windisch „Die Enzyme", S. 150.

Tabelle 1.

Einwirkungszeit	1 ccm Sinigrinauszug wurde versetzt mit	Myrosin (nach Guignard) Entwickelte Senfölmenge in Milligramm	Myrosin (Modifiziert. Methode) Entwickelte Senfölmenge in Milligramm
48 Std.	0.05 g Myrosin	8.72	19.33
	0.10 g „	15.56	19.50
	0.20 g „	17.74	22.10
	0.30 g „	23.29	24.78
24 Std.	0.05 g Myrosin	7.83	18.39
	0.10 g „	15.41	19.58
	0.20 g „	19.82	21.82
	0.30 g „	24.28	24 29
15 Std.	0 05 g Myrosin	5.95	18.39
	0.10 g „	13.23	19.97
	0.20 g „	16.40	20.20
	0.30 g „	18.00	21.59
4 Std.	0.05 g Myrosin	1.83	11.65
	0.10 g „	3.37	14.22
	0.20 g „	7.19	17.15
	0.30 g „	10.21	19.82

Tabelle 2.

Einwirkungszeit	0.10 g Myrosin wurden versetzt mit:	Myrosin (nach Guignard) Entwickelte Senfölmenge in Milligramm	Myrosin (Modifiziert. Methode) Entwickelte Senfölmenge in Milligramm
24 Std.	0.5 ccm Sinigrinauszug	7.90	9.42
	1.0 ccm „	16.21	19.82
	2.0 ccm „	20.00	25.23
	3.0 ccm „	24.48	36.33

Tabelle 3.

Bezeichnung des Enzymes	Entwickelte Senfölmenge in Milligramm	Aussehen des Enzymes
Ursprüngliches Enzym	11 59	gelblichbräunlich
1a	7.38	gelbbraun
1b	—	gelblich
2a	2.43	gelblichbräunlich
2b	16.27	weißgelblich
3a	2.01	gelblichbräunlich
3b	17.12	weiß
4a	—	weißgelblich
4b	18.64	weiß

Aus der Tabelle ersieht man, daß durch die Fällungsreinigung eine merkliche Erhöhung der enzymatischen Kraft stattgefunden hat, wogegen die unlöslichen Rückstände nur eine ganz schwache Wirkung besaßen.

Das 4b-Präparat wurde elementaranalytisch untersucht. Die Resultate sind folgende:

0.1052 g Sbst. gaben 0.1609 g CO_2, 0.0571 g H_2O, 0.0043 g Asche = 41.73%, C, 6.07% H, 4.09% Asche. — 0.1515 g Sbst. gaben 0.0277 g $BaSO_4$ = 2.51% S. — 0.1632 g Sbst. gaben 0.0068 g $Mg_2P_2O_7$ = 1.16% P. — 0.2000 g Sbst. verbrauchten 20.45 ccm $n/_{10}$ H_2SO_4 = 14.35% N.

Auf aschefreie Substanz berechnet:

43.52% C, 6.33% H, 2.62% S, 1.21% P, 14.96% N.

Wie die Analyse zeigt, enthält die Substanz noch einen mineralischen Rückstand von 4.09% trotz des Dialysierens. Eine Reinigung wurde aber doch erzielt, denn in dem Rohmyrosin waren 14.18% mineralische Bestandteile. Das gereinigte Präparat enthält Schwefel und Phosphor, und zwar etwa 2 Teile Schwefel und 1 Teil Phosphor, vorausgesetzt, daß es sich um ein einheitliches Material handelt.

Myronsaures Kalium kommt in schwarzen Senfsamen in größerer Menge vor. Nach Literaturangaben[3]) enthalten die schwarzen Senfsamen 0.6—5.0% Sinigrin. Die Menge des daraus entstehenden Senföls wird zu 0.3—1.0% angegeben, während Rübsen und Brassicasamen 0.032—0.154%, in entfettetem Zustande 0.23—0.79% Senföl liefern.

Viele Rübenarten und Wurzeln, wie z. B. Meerrettich, enthalten ebenfalls Senföl. In einigen davon haben wir den Gehalt davon festgestellt, und untersucht, ob dieselben noch unzersetztes Sinigrin und wirksames Myrosin besitzen. Zu diesem Zwecke wurden Bestimmungen des flüchtigen Senföles in den ursprünglichen Rüben und Wurzeln nach Zusatz von Sinigrin oder Myrosin sofort und nach 24 Stunden ausgeführt. Dann wurde eine größere Menge des zerriebenen Materials mit Wasserdampf destilliert und das Destillat in einer Vorlage mit 20 ccm Alkohol aufgefangen und in diesem Destillat nach der früher angeführten Methode das Senföl bestimmt.

Die Untersuchung von Runkelrüben zeigte, daß diese keine Spur von Senföl, ebensowenig von Sinigrin oder Myrosin enthalten.

Die Resultate zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 4.

Stoppelrüben. — Brassica Rapa esculenta Koch.

Versuche		Wassergehalt %	Senfölmenge in Milligramm aus 100 g Rüben			
			Ursprüngliche Rüben sofort destilliert	Ursprüngliche Rüben m Wass gemischt u nach 15 Std destilliert	Rüben + 0 2 g Myrosin nach 15 Std. destilliert	Rüben + 4 ccm Sinigrinauszug nach 15 Stunden destilliert
Probe 1	Versuch I	86.49	6.94	8.12	—	—
	Versuch II		6.94	6.94	—	—
Probe 2	Versuch I	87.57	7.48	6.69	—	—
	Versuch II		6.73	6.20	—	—
Probe 3	Versuch I	87.63	7.63	7.20	8.01	150.66
	Versuch II		7.63	7.05	7.22	130.83

[3]) König. Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, 4. Auflage, B II, S. 92.

Tabelle 5.

Kohlrüben. — Brassica Napus esculenta D. C.

	Versuche	Wassergehalt %	Senfölmenge in Milligramm aus 100 g Rüben			
			Ursprüngliche Rüben sofort destilliert	Ursprüngliche Rüben m. Wass gemischt u. nach 15 Std. destilliert	Rüben + 0.2 g Myrosin nach 15 Std. destilliert	Rüben + 1 ccm Sinigrinauszug nach 15 Stunden destilliert
Probe 1	Versuch I	90.99	2.23	3.01	3.35	23.99
	Versuch II		2.53	3.15	3.50	24.82
Probe 2	Versuch I	86.10	7.14	6.95	--	—
	Versuch II		7.63	7.21	—	--
Probe 3	Versuch I	89.28	4.26	4.71	—	—
	Versuch II		4.71	5.02	—	—

Tabelle 6.

Meerrettich. — Cochlearia Armoracia L.

	Versuche	Wassergehalt %	Senfölmenge in Milligramm aus 100 g Meerrettich			
			Ursprünglicher Meerrettich sofort destilliert	Urspr. Meerrettich m. Wass gemischt u nach 15 Std. destilliert	Meerrettich + 0.2 g Myrosin n. 15 Std destilliert	Meerrettich + 4 ccm Sinigrinauszug nach 15 Std destilliert
Probe 1	Versuch I	73.23	158.94	130.00	130.80	350.68
	Versuch II		128.25	125.00	140.00	375.15
Probe 2	Versuch I	65.50	335.00	340.65	—	—
	Versuch II		299.50	289.92	—	—
Probe 3	Versuch I	68.30	205.62	209.09	—	—
	Versuch II		212.21	204.95	—	—

Tabelle 7.

Schwarzrettich. — Raphanus sativus L., v. niger D. C.

	Versuche	Wassergehalt %	Senfölmenge in Milligramm aus 100 g Meerrettich			
			Ursprünglicher Rettich sofort destilliert	Urspr. Rettich mit Wasser gemischt u. nach 15 Std. destilliert	Rettich + 0.2 g Myrosin nach 15 Std. destilliert	Rettich + 1 ccm Sinigrinauszug nach 15 Stunden destilliert
Probe	Versuch I	91.07	19.62	18.56	18.95	40.02
	Versuch II		18 36	18.93	18.25	38.55
Probe 2	Versuch I	90.82	24.53	24.94	—	—
	Versuch II		22.92	23.21	—	—
Probe 3	Versuch I	89.57	21.64	22 04	—	—
	Versuch II		19.98	18.38	—	—

Tabelle 8.

Bierrettich. — Raphanus sativus L., v. alba D. C.

	Versuche	Wassergehalt %	Senfölmenge in Milligramm aus 100 g Meerrettich: Ursprünglicher Rettich sofort destilliert	Urspr. Rettich mit Wasser gemischt u. nach 15 Std. destilliert	Rettich + 0.2 g Myrosin nach 15 Std. destilliert	Rettich + 1 ccm Sinigrinauszug nach 15 Stunden destilliert
Probe 1	Versuch I	85.20	15.26	13.19	14.98	32.62
	Versuch II		16.00	15.61	15.56	35.06
Probe 2	Versuch I	87.15	22.15	20.96	—	—
	Versuch II		20.06	18.91	—	—
Probe 3	Versuch I	85.90	12.29	13.68	—	—
	Versuch II		13.08	13.94	—	—

Aus den Tabellen kann man ersehen, daß den größten Gehalt an Senföl die Meerrettiche, den niedrigsten die Kohlrüben aufweisen. Der Gehalt an Senföl in ein und demselben Material ist verschieden. Durch Zusatz von Myrosin fand keine Vermehrung von Senföl statt, was für die Abwesenheit von unzersetztem Sinigrin spricht. Dies geht daraus hervor, daß die gewonnenen Senfölmengen sowohl bei der sofortigen Destillation, als auch nach 24stündigem Stehenlassen dieselben sind. Durch Zusatz von Sinigrinauszug zu dem Material tritt sofort eine starke Vermehrung des Senföls auf. Ein Zeichen dafür, daß diese Pflanzenteile noch Myrosin mit guter Aktivität enthalten.

---

146. E. Rupp und A. v. Brixen:

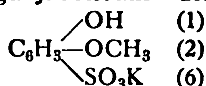
Zur Kenntnis pharmazeutischer Guajakol-Präparate.

(Aus dem Pharmazeutischen Universitätsinstitut Breslau.)

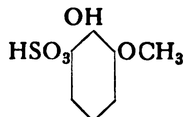
Eingegangen am 2. September 1926.

I. Kalium sulfoguajacolicum.

Im Ergänzungsbuch IV zum Deutschen Arzneibuch ist dem Artikel „Kalium sulfoguajacolicum" die Formel



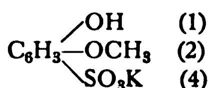
beigestellt. Hiernach müßte das medizinisch verwertete Präparat das einheitliche neutrale Kaliumsalz der vizinalen Guajakolsulfosäure

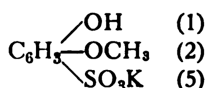


sein. Nach einer 20 Jahre zurückliegenden Untersuchung von A. Rising[1]) ist diese Guajakolsulfosäure in den üblichen Handels-

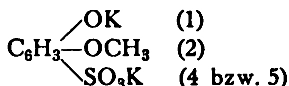
[1]) Berl. Ber. 39, 3685 (1906).

präparaten (Thiokol, usw.) überhaupt nicht enthalten; sie bestehen vielmehr in der Hauptsache aus dem neutralen Salze der 4- und der 5-Guajakolsulfosäure,





neben einem Gehalt an basischen Salzen derselben Sulfosäuren, d. h. Salzen, in denen teilweise auch das Wasserstoffatom der freien Hydroxylgruppen durch Kalium ersetzt ist:



Dies gab uns Veranlassung, die Zusammensetzung der gegenwärtigen Haupt-Handelsmarken von Kalium sulfoguajacolicum[2]) zu prüfen. Dabei zeigte sich, daß die Angaben Risings nach wie vor zu Recht bestehen. Des weiteren wurde versucht, auch das quantitative Verhältnis beider Sulfosäuren und den Gehalt an basischen Salzen zu ermitteln.

Die Literatur enthält folgende Erkennungszeichen für 4- und 5-Guajakolsulfosäure, bzw. deren Kaliumsalze:

4-guajakolsulfosaures Kal.	5-guajakolsulfosaures Kal.
Wasserfreie Prismen.	Nadeln mit 2 H_2O.
Löslichkeit 13.6 in 100.	Löslichkeit 65.8 in 100.
Fast unlöslich in Alkohol.	In heißem Alkohol ziemlich löslich.

Basisches Salz sehr leicht löslich in Wasser.

Salpetersäure gibt krist. Fällung von Dinitroguajakol.	Mit Salpetersäure klar bleibend.
Mit Bleiazetat Fällung.	Mit Bleiazetat keine Fällung.
Mit Bleiessig Fällung.	Mit Bleiessig Fällung.
Mit $FeCl_3$ rein blau.	Mit $FeCl_3$ violett.
Mit ammon. $CaCl_2$ Fällung.	Mit ammon. $CaCl_2$ klar.

Zur Trennung des 4- und 5-Sulfonats in „Kalium sulfoguajacolicum" bewährte sich uns statt der im Schrifttum empfohlenen Extraktion mit starkem Alkohol besser folgende fraktionierte Kristallisation:

20 g Thiokol werden in siedendem Wasser gelöst, das Kaltkristallisat gesammelt, die Mutterlauge etwas eingedampft und wieder kalt gestellt. Es resultierten so fünf einheitliche Kristallisationen monokliner, stark lichtbrechender Platten (Prismen), die je mit etwas Wasser und hierauf mit 90%igem Alkohol abgespült wurden. Die alkalisch reagierende Endmutterlauge wird mit $n/_{10}$ Salzsäure (und Lackmuspapier) neutralisiert, zur Trockene verdampft und mit viel heißem Alkohol (90%ig) ausgezogen, wobei das durch Neutralisation

[2]) Als Kurzausdruck dient nachstehend (ohne speziellen Bezug auf die Marke Roche) die Bezeichnung „Thiokol".

der leichtest löslichen basischen Salze gebildete Chlorkalium zurückbleibt. Das aus dem erkalteten Alkohol gewonnene Kristallisat bestand aus drusig gruppierten Kristallnadeln.

Prismen-Salz:

Ber.: K-Salz der 4-Sulfosäure: K = 16.15%; H_2O = 0%.
Gef.: K[3]) = 16.1 %; H_2O[4]) = 0%.

Löslichkeit in Wasser 13.2%.
Soll für K-Salz der 4-Sulfosäure 13.6%.

Wässerige Lösung gibt mit Bleiazetat reichlich kristallinen Niederschlag.
Wässerige Lösung gibt mit $CaCl_2 + NH_3$ reichlich kristallinen Niederschlag.
Wässerige Lösung gibt auf Objektträger mit Salpetersäure (1.4) Nadeln von Dinitroguajakol.
Wässerige Lösung gibt mit 1 Tropfen $FeCl_3$ Blaufärbung.

Nadel-Salz:

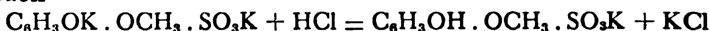
Ber.: K-Salz der 5-Sulfosäure + $2H_2O$: K = 14 %; H_2O = 12.9%.
Gef.: K = 13.95%; H_2O = 12.6%.

Löslichkeit in Wasser sehr groß.
Soll für K-Salz der 5-Sulfosäure 65.8.

Wässerige Lösung gibt nur mit Bleiessig einen Niederschlag.
Wässerige Lösung gibt mit Eisenchlorid violettstichige Färbung.

Diese Monokaliumsalze reagieren gegen Lackmus ganz schwach sauer, gegen Methylorange neutral. Versetzt man deren Lösung 0.1 = 10 mit je einem Tropfen $n/_{10}$ Salzsäure und Methylorange, so erfolgt Sauerumschlag. *Methylorange ist also ein geeigneter Indikator zur Bestimmung des Gehaltes an basischem Dikaliumsalz.*

Nach



$$C_6H_3OK \,.\, OCH_3 \,.\, SO_3K + HCl = C_6H_3OH \,.\, OCH_3 \,.\, SO_3K + KCl$$

entsprechen 316.34 g Dikaliumsalz einem Mol. Salzsäure. 1 g des untersuchten Präparates erforderte 2.85 ccm $n/_{10}$ HCl, es enthielt somit 9.03% *basisches Dikaliumsalz.*

Aus dem Gesamtwassergehalt des Ausgangspräparates von 2.91% ließ sich nun weiter der Gehalt an neutralem, zwei Mol. Kristallwasser enthaltendem Kaliumsalz der 5-Sulfosäure ermitteln.

Auf die oben durch Titration gefundenen 9.8 g basisches Salz entfallen von der angegebenen Wassermenge 1.12 g. Mithin bleiben für das primäre Kaliumsalz der 5-Sulfosäure von dem Gesamtwasser 1.79 g. Diesen 1.79 g Wasser entsprechen 13.82 g primäres Kaliumsalz der 5-Sulfosäure. Zieht man in Betracht, daß durch die fraktionierte Kristallisation ca. 75% primäres Kaliumsalz der 4-Sulfosäure abgeschieden wurden, so ergibt sich für das angewandte Thiokol folgende Zusammensetzung:

ca. 75 g primäres Kaliumsalz der 4-Sulfosäure
9.02 g basisches Salz (+ $2H_2O$)
14.60 g primäres Kaliumsalz der 5-Sulfosäure (+ $2H_2O$)
98.62 g.

[3]) Durch Veraschen und Abrauchen zu Sulfat ermittelt.
[4]) Durch Trocknen bei 110° C ermittelt.

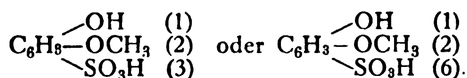
Einen weiteren Beleg, daß dieser Zusammensetzungsbefund der Wirklichkeit sehr nahe kommt, liefert die Übereinstimmung des experimentell gefundenen mit dem aus obigen Einzelkomponenten errechneten Kaliumgehalt.

Ber.: 16.59%.
Gef.: 15.91%.

Anschließend wurde eine neuerdings in den Handel kommende Marke Kalium sulfoguajacolicum, „extra leicht löslich", untersucht. Äußerlich unterschied sie sich kaum von den üblichen Marken. Das Präparat reagiert aber ausgesprochen alkalisch. 1 g hiervon erforderte 5.1 ccm $n/_{10}$ HCl bis zum Methylorangeumschlag. Das entspricht 16.13% Dikaliumsalz. Die Löslichkeit betrug 24.56% gegenüber 13.1% der gewöhnlichen Präparate. — Die Wasserlöslichkeitssteigerung dieser Handelsmarke ist also durch einen höheren Gehalt an basischem Dikaliumsalz verursacht. Als Normalware, die neutral oder höchstens schwach alkalisch auf Lackmuspapier reagieren soll, können diese „extra leicht löslichen" Sorten nicht bezeichnet werden.

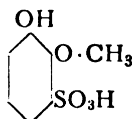
Angefügt sei, daß sich durch die Bestimmung des Kaliumgehaltes die Menge basischen Salzes nicht zu ergeben braucht, da das Mehr an Kalium durch ein fast ebenso großes Plus an Kristallwasser aufgewogen wird (K—H = 38; $2H_2O$ = 36).

Durch längeres Erhitzen wässeriger Thiokollösungen auf ca. 130° erhält man nach Rising (l. c.) als einheitliches Umlagerungsprodukt der 4- und 5-Sulfonate das feinnadelig kristallisierende Kaliumsalz einer Guajakolsulfosäure, der Rising (l. c.) die Konstitution einer Vizinalform zuschreibt:



Deren Kaliumsalz ist dadurch ausgezeichnet, daß es durch Eisenchlorid nicht blau oder violett, sondern grün gefärbt wird, und daß es mit Diazolösung nicht kuppelbar ist. —Alle Angaben Risings ließen sich durch Versuche, die wir mit derzeitigen Handelspräparaten ausführten, vollauf bestätigen.

Ob in diesem einheitlichen, gut kristallisierenden Umlagerungsprodukt das Kaliumsalz der 3- oder 6-Sulfosäure vorliegt, soll noch näher untersucht werden. Das Nichtkuppeln mit Diazolösungen macht es wahrscheinlich, daß es sich um 3-Sulfosäure



handelt (sterische Hinderung). — Erst in diesem Produkt, nicht in den direkten Guajakolsulfierungsprodukten, liegt also ein Vizinal-Guajakolsulfonat vor, das der hinfälligen Forderung des Ergänzungsbuches IV entspräche.

Nachsatz: Im nunmehr vorliegenden Entwurf zum DAB. 6 ist Kalium sulfoguajacolicum als Gemisch von 4- und 5-Sulfonat



bezeichnet, dessen wässerige Lösung Lackmuspapier „schwach bläut". Da genannte Sulfonate Lackmuspapier eher röten als bläuen, ist also stillschweigend ein geringer Gehalt an basischem Salz zugelassen. — Dessen quantitative Begrenzung würde sich nach Obigem sehr einfach gestaltet haben.

II. Zur Herstellung zuckerhaltiger Thiokollösungen.

Nach Vorbild von Sirolin „Roche" sind mit Pomeranzenextrakt gewürzte Sulfoguajakolsirupe zu einer vielgebrauchten pharmazeutischen Zubereitung geworden. Dazu ist dem Praktiker wohlbekannt, daß diese Präparate beim Lagern unter Umständen kristalline Abscheidungen zeigen, die, wie besonders hervorgehoben sei, eine erhebliche Schwächung an wirksamer Substanz bedeuten.

Erfahrungsgemäß macht sich die Erscheinung besonders dann bemerkbar, wenn der thiokolhaltige Sirup höherer Temperatur ausgesetzt wurde. Daher drängt z. B. die Vorschrift ostdeutscher Apotheker für „Guakalin"[5]), auf das Innehalten einer Temperatur von unterhalb 50° bei Lösung des guajakolsulfosauren Kaliums (7%) in Zuckersaft. Hierzu gibt die Vorschrift von 1916 die Begründung: „Die Temperatur des Saftes darf 50% nicht übersteigen, da sich andernfalls ein schwerlösliches Salz bildet, welches auskristallisiert."

Die Natur und tiefere Ursache der Abscheidung sind bislang ungeklärt. Sie erhellten aus Selbstbereitungen, wobei das Thiokol teils in 45° warmem Sirup gelöst, teils drei Minuten damit aufgekocht wurde. Nach Erkalten erfolgte sodann die Aromatisierung mit vorgeschriebenem 2.5%igen Pomeranzenfluidextrakt.

Befunde: 1. Das siedend heiß bereitete Guakalin zeigte bereits nach zwei Tagen reichliche Kristallsandabscheidung. Der Gehalt an Thiokol war um 2% zurückgegangen[6]).

2. Die nur auf 45° erwärmte Zubereitung blieb lange Zeit klar. Nach etwa 6—8wöchigem Stehen bei Zimmertemperatur traten glitzernde Kristallflitterchen auf.

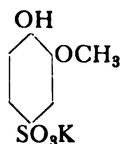
3. Nicht aromatisierter Thiokolsirup blieb ausscheidungsfrei, einerlei, ob auf 50° oder kurze Zeit auf 100° erhitzt wurde. — Unsere Aufmerksamkeit war damit auf das zum Aromatisieren verwandte Pomeranzenfluidextrakt hingelenkt. Zuvor berichten wir noch über die Natur der gesammelten und gewaschenen Kristallabscheidungen: Aussehen rein weiß, geruchlos. Auf Lackmus neutral bis schwach sauer reagierend.

[5]) Vorschriften zur Herstellung Pharm. Spezialitäten. Herausgegeben vom Syndikat Deutscher Spezialitäten-Unternehmen (1916 und 1921).

[6]) Zur kolorimetrischen Bestimmung siehe nachfolgendes Kapitel.

Bei 110° kein Wasser abgebend. Kaliumgehalt 15.95%, hieraus berechneter Gehalt an $C_6H_3 . OH . OCH_3 . SO_3K$ 99.06%, jodometrischer Kontrollwert 98.92%[7]). Wasserlöslichkeit 13.45%.

Die Ausscheidungen bestehen somit aus nahezu chemisch reinem guajacol-4-sulfosaurem Kalium.



Bleiazetat und ammoniakalische Kalziumchloridlösung lieferten die charakteristischen Niederschlagserscheinungen. Auf Eisenchloridzusatz trat Blaufärbung auf. In einer Mischung von zwei Tropfen der 10%igen wässerigen Lösung mit einigen Tropfen Salpetersäure (1.4) traten alsbald mikroskopisch feine, goldgelbe Nadeln von Dinitroguajakol auf.

III. Geeignete und ungeeignete Pomeranzenfluidextrakte.

Nach gemachter Feststellung, daß extraktlose Sirupe frei von Thiokolausscheidungen blieben, wurde zunächst geprüft, ob Pomeranzeninhaltsstoffe, wie Hesperidin, Hesperinsäure, tannoide oder pektöse Stoffe Ursache der mißlichen Erscheinung sind. Dies war nicht der Fall. Mit kleinen Zusätzen von Tannin, Gummi u. dgl. versehene Thiokol-Zuckerlösungen blieben wochenlang klar. Schwach basische Zusätze wie Kalkwasser bewirkten in den vorschriftsmäßig gewürzten und aufgekochten Thiokolsirupen eher eine erhöhte als verminderte Haltbarkeit. Man ging hierauf zur Untersuchung der Pomeranzenfluidextrakte des Handels, deren Besonderheiten und deren mutmaßliche Bereitungsweise über. Die Befunde und Ergebnisse waren überraschend.

1. Es kursieren teils stark, teils schwach alkoholische, teils nur ganz schwach saure, teils stark gesäuerte Extrakte. — Eine Einheitlichkeit der Bereitungsweise fehlte vollkommen.

2. Konsistenz, Würzigkeit und Trockensubstanz der Extrakte waren höchst verschieden. Durch einfache Geruchs- und Geschmacksprüfung offenbarte sich z. T. eine Minderwertigkeit, bei der man über die Absatzfähigkeit betreffender Fabrikate staunt.

3. Ganz und gar untauglich und zu verwerfen sind mit Säurezusatz bereitete Extrakte. Je größer der letztere, um so mehr neigen die hiermit bereiteten Thiokolsirupe zur Ausscheidung von guajakol-4-sulfosaurem Kalium. — Durch den Säuregehalt wird das in allen Thiokolpräparaten enthaltene sehr leicht lösliche basische Dikalium-

---

[7]) Nach E. Rupp, Archiv d. Pharm. 256, 192.

salz mehr oder minder zu schwerer löslichem, neutralem Kaliumsalz abgestumpft und dessen Löslichkeitsgrenze — zumal in 7% Thiokol enthaltenden Sirupen — u. U. überschritten.

Zum Beleg des Gesagten seien die Erfahrungen an zwei Pomeranzenfluidextrakten des Handels (H und CL) und an zwei nach Vorschrift des Ergänzungsbuches IV (EB), sowie obengenannten Manuals (OA) selbstbereiteten Extrakten angefügt.

	Selbst-bereitung OA	Selbst-bereitung EB	Handels-marke H	Handels-marke CL
Geruch	stark n C.Aur.	stark n. C.Aur.	brenzlig	n. Cort. Aur.
Geschmack	bitteraromat.	bitteraromat.	bitter u. sauer	bitter, etwas säuerlich
Trockenrückstand	23.2 %	15.56 %	42.5 %	32.03 %
Asche	0.6 %	1.33 %	1.7 % rostgelb	1.5 %
Löslichkeit in Wasser	nicht klar löslich	starke Ausfällung	klar	klar
in Sirup	klar	klar in kleiner Menge	klar	klar
in Spiritus	wenig	klar	unlöslich	wenig
Alkohol-Gehalt	36.88 %V.	60.12 %	31.7 %	40.5 %
$^n/_{10}$ NaOH für 100 ccm	1.4 ccm	0 81 ccm	7.13 ccm !	2.85 ccm
Viskosität[8])	136 Tropfen	123 Tropfen	67 Tropfen	130 Tropfen

Das Handelspräparat H ist in jeder Beziehung unqualifizierbar. Der lediglich brenzlige Geruch deutet auf Überhitzung. Die abnorme Viskosität und Trockensubstanzmenge spiegelt sich wieder in einer schleimig dicklichen Konsistenz des Präparates und deutet auf einen ungewöhnlichen Gehalt an kohlenhydratischen Ballaststoffen aus Schalenparenchym, die der niedrige Alkoholzusatz nicht zurückzuhalten vermag. Ganz unnatürlich ist die hohe Azidität, wobei noch zu bemerken, daß der Säurezusatz z. T. aus Ameisensäure (als Konservierungsmittel?) bestand. Aus dem Wasserdampfdestillat des Extraktes waren durch die Sublimatprobe wägbare Kalomelmengen abscheidbar.

Mit diesem sauren Extrakt waren sedimentfrei bleibende 7%ige Thiokolsirupe überhaupt nicht zu gewinnen.

Die Handelsmarke CL mit nur wenig übernormalem Säuregehalt lieferte würzig schmeckende Sirupe, die, bei 50° und 100° bereitet, klar blieben. Dieses Extrakt ist demnach ein gediegenes und wohlgeeignetes Präparat.

---

[8]) In Englers Viskosimeter; Tropfenzahl in 1 Min. bei 20°.

Mit den üblichen 2.5% selbstbereiteten Pomeranzenextrakts EB gewürzter Thiokolsirup war trübschleierig und filtrationsbedürftig. Direkt klar war der Sirup nur bei Verminderung des Extraktzusatzes auf etwa 1%. Das erklärt sich durch den hohen Gehalt an Alkohol (60%) und entsprechenden Mehrgehalt an ätherischem Öl und nicht wasserlöslichen Auszugsstoffen. Bei Würzung von Thiokolsirupen mit diesem hocharomatischen EB-Pomeranzenextrakt beschränkt man sich also zweckmäßigerweise auf einen 1%igen Zusatz.

Es ist nicht nur nutzlos, dem Sirup einen Überschuß an Extraktstoffen einzuverleiben, der nachher wieder herausgeklärt werden muß, sondern es wird dadurch auch die Thiokollöslichkeit herabgesetzt. Ein mit 2.5% EB-Extrakt gewürzter und auf 100° C. erhitzter Thiokolsirup (7%) zeigte nach kurzer Zeit Kristallabscheidung. Die Aurantia-Extraktivstoffe — darunter besonders das ätherische Öl — sind wohl alkaliempfindlich. Beim Überhitzen wird also basisches Guajakolsulfonat abgestumpft und ähnlich wie durch Sauerextrakt Monokaliumsulfonat ausgeschieden.

Im Pomeranzenextrakt OA entspricht dem schwächeren Alkoholgehalt ein geringerer Gehalt an ätherischem Öl u. dgl., daher trübt es sich mit Wasser, löst sich aber in Sirup 2.5%ig klar auf. Die betreffende Manualvorschrift kann deshalb als ein geschickter Ausweg zur Herstellung eines speziell für Thiokolsirupe geeigneten Pomeranzenextraktes bezeichnet werden. Damit bereiteter Thiokolsirup (Thiokol 7%, Extrakt 2.5%) war klar und blieb dauernd abscheidungsfrei, einerlei, ob die Lösungstemperatur von 50° eingehalten oder überschritten wurde.

„Sirolin Roche", das Nachahmungsvorbild aller Sulfoguajakolsirupe, enthält 6.5%, nicht 7% Thiokol. Hierin scheint uns eine weise und empfehlenswerte Beschränkung zu liegen. 7%ige Sirupe liegen an der Labilitätsgrenze. Die Verschiedenheit der Handels-Pomeranzenextrakte ist der Ausdruck empirischen Tastens nach Abhilfe.

Neues Perkolator-Modell: Wie bekannt, stellen die „Glaswerke Schott u. Gen. in Jena" seit einigen Jahren poröse Sinterglas-Platten her, die sich in allerlei Filtergeräte für analytische und präparative Zwecke einschmelzen lassen. Bei Herstellung obiger Fluidextrakte wurde zur Erprobung dieses neuartige Material als Sieb- und Watte-Ersatz benutzt. Die vom Schottwerk nach unserer Zeichnung angefertigte und freundlichst überlassene Vorrichtung besteht aus einer ca. 10 cm weiten und 15 cm langen Glasröhre, die gleich einem walzenförmigen Scheidetrichter sich unten zu einer kurzen 6—8 mm weiten Hahnröhre verengt. Dicht über der Verengungsstelle ist die 3 mm dicke Sinterplatte (weitporige Sorte) eingeschmolzen. Das vorschriftsmäßig durchfeuchtete Grobpulver wurde direkt auf die Sinterplatte gepackt und l. a. weiterbehandelt. Als Perkolatordeckel diente die übliche Stülpflasche mit Auszugsflüssigkeit. Das Perkolat tropfte blank ab. Die durch den Hahn beliebig regulierbare Tropfgeschwindigkeit war weit

größer als benötigt wurde. Die Reinigung nach Gebrauch erzielt man äußerst glatt durch Gegenstrom-Spülung von der Hahnseite aus. — Das Gerät erwies sich daher als recht zweckmäßig und einfach zu handhaben. In Konusform ausgeführt, faßt der Perkolator bis zu 1 kg Auszugsgut. Als Lose-Einsatz werden die Sinterscheiben bis zu 10 cm Durchmesser mit dicht anliegendem Schliffrand hergestellt.

In Erwägung des Umstandes, daß die Untadeligkeit eines Thiokolsirups ganz wesentlich von der Qualität des verwendeten Pomeranzenextraktes abhängt, kann dessen so einfache Selbstbereitung nur angelegentlichst empfohlen werden.

IV. Kolorimetrische Gehaltsbestimmung von Thiokolsirupen u. dgl.

Die übliche Bestimmung von Alkalisulfonaten durch Veraschung und Wägung des hinterbleibenden Alkalisulfats blieb bei der Suche nach einer Wertung für Thiokolzubereitungen vornweg außer Betracht. Sie ist höchst umständlich und ein geringer Schutz gegen Präparate, die durch Kaliumsulfatzusatz analysenfest frisiert sind.

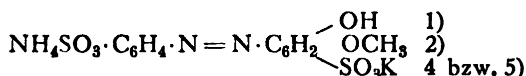
Auch eine Isolierung des Thiokols zur jod-merkurimetrischen Bestimmung[9]) schien zu umständlich. Dagegen war zu erwarten, daß in einem bis zur annähernden Farblosigkeit verdünnten Sirup der Thiokolgehalt durch eine besonders empfindliche Farbreaktion kolorimetrisch faßbar ist. Hierzu lag nahe die Kuppelung des phenolischen Thiokols zu Oxyazofarbstoffen mit diazotierten Aminen oder vielmehr mit sulfierten Diazolösungen, die doppelt sulfierte und daher leicht in Wasser lösliche Azofarbstoffe liefern mußten.

Diese Voraussetzungen bestätigten sich, und zugleich erwies sich das einfachste sulfierte Amin, die überall vorhandene *p*-Sulfanilsäure, bzw. das „Ehrlichsche Diazoreagens", als die zweckmäßigste Kuppelungsbase. Die *β*-Naphthylamin-6,8-Disulfosäure (Amido-G-Säure) liefert zwar einen leicht löslichen Farbstoff von noch tieferem Rot, ist aber eine nur selten vorhandene Substanz. Die hergestellten Kombinationen mit Phenylendiamin, *o*- und *p*-Toluidin, *m*-Xylidin erwiesen sich teils durch ihre geringere Wasserlöslichkeit, teils durch ihr stark braunstichiges Rot als weniger geeignet.

Zur Darstellung der gut kristallisierenden Azokörper wurden die Amine in salzsaurer Lösung mit Natriumnitrit diazotiert, dann mit der Thiokollösung versetzt und ammoniakalisch gemacht. Aus den tieffarbigen Lösungen schieden sich dann teils beim Stehen nach Erwärmen, teils beim Aussalzen die Azokörper aus. Sie sind aus heißem Wasser umlösbar. Die Diazotierung der Sulfanilsäure wurde durch Salpetrigsäuregas (aus $As_2O_3 + HNO_3$) ausgeführt, da sich der

[9]) Jetzt zur Titration von Kalium sulfoguajacolicum im DAB. 6 aufgenommen.

äußerst leicht lösliche Farbstoff aus dem so gewonnenen salzfreien Reaktionsgemisch am leichtesten isolieren ließ. Einzelheiten hierzu erübrigen sich, da für vorliegenden Zweck die Trockenausbringung bedeutungslos ist. Wesentlich war jedoch die Ermittelung, ob die Thiokolkomponenten (Guajakol-4- und 5-Sulfonat) gleich leicht kuppeln und die Farbtöne beider Azokörper.



annähernd übereinstimmen.

Um Sonderlösungen zu vermeiden, wurde die Probung den im Arzneibuch enthaltenen Reagenskonzentrationen zur Diazoreaktion in Harn angepaßt:

1. 0.5 g fein zerriebene Sulfanilsäure kalt[10]) gelöst in 5 g Salzsäure und Wasser ad 100 ccm.

2. 0.5 g Natriumnitrit ad 100 ccm in Wasser gelöst.

Dazu kommt als kolorimetrischer Standard

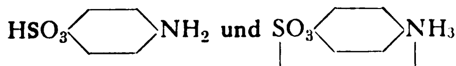
3. Thiokollösung: 0.1 g in 100 ccm Wasser.

Die günstigsten in gleich starken Thiokollösungen gleich intensive Farbtöne liefernden Kombinationsbedingungen waren folgende: 10 ccm Sulfanilsäure, 5 ccm Natriumnitrit und 5 ccm Wasser werden gemischt und zur Diazotierung 15 Min. sich selbst überlassen. Hierauf fügt man die bis 5 mg enthaltende Thiokollösung hinzu, versetzt mit 2 ccm 10%igem Ammoniak und füllt die gleich weiten Versuchsröhren mit Wasser auf gleiche Schichthöhe an.

Der zur Kuppelung in alkalischer Lösung dienende Salmiakgeist muß empyreumafrei sein, d. h. eine wie oben bereitete Diazollösung darf sich auf Ammoniakzusatz nicht rötlich färben. (Technische Ammoniaksorten hielten diese Probe gewöhnlich nicht.) Natronlauge als Alkalisierungsmittel gab weniger prägnante Farbtöne und Farbunterschiede. Das zur Harndiazoreaktion verwendete Nitritvolum reicht zur vollständigen Diazotierung angewandter Sulfanilsäuremenge stöchiometrisch nicht aus. Es wurde daher für vorliegenden Zweck so erhöht, daß auch bei Verwendung eines Nitrits mit schwankendem Feuchtigkeitsgehalt quantitative Diazotierung erfolgen kann. — Die Sulfanilsäure- und Thiokolvergleichslösung müssen natürlich aus guten Präparaten exakt bereitet sein.

---

[10]) Mit heiß bereiteter Lösung wurde bei der Diazotierung u. U. innere Farbstoffbildung, also Verkuppelung von diazotierter mit nicht diazotierter Sulfanilsäure, beobachtet. Offenbar spielen dabei Gleichgewichtsverschiedenheiten zwischen



in kalter und heißer Lösung eine Rolle.

Versuchsreihe mit 0.5—5 mg Thiokol in 35 mm weiten Probierzylindern[11]) und nachträglicher Verdünnung mit Wasser auf 60 ccm = 7 cm Schichthöhe:

	Thiokolmenge	Färbung
1	0.5 ccm = 0,5 mg	orange
2	1 „ = 1 „	kräftig orange
3	1.5 „ = 1.5 „	stärker als 2
4	2 „ = 2 „	dunkelorange
5	2.5 „ = 2.5 „	stärker als 4
6	3 „ = 3 „	rötlichorange
7	3.5 „ = 3.5 „	stärker als 6
8	4 „ = 4 „	weinrot
9	4.5 „ = 4.5 „	stärker als 8
10	5 „ = 5 „	tiefrot

Unter 0.5 mg Thiokol wurden die Farbtöne für eine befriedigende Schätzung zu flau, über 5 mg zu dunkel.

Zum azokolorimetrischen Vergleich dreier Haupt-Handelsmarken von Thiokol, bzw. guajakolsulfosaurem Kalium, dienten je 0.5, 0.75, 1.0, 1.25 und 1.5 mg der Präparate R; M; H. — Alle drei gaben in gleicher Konzentration gleiche Farbtöne.

Die durch fraktionierte Kristallisation aus Thiokol isolierten Kaliumsalze der Guajakol-4- und 5-Sulfosäure (s. o.) ließen beim selben Vergleich eine ganz geringe Farbenverschiedenheit erkennen[12]). Bei Mischungen beider Isomeren, wie das bei den Handelspräparaten der Fall ist, verwischt sich die minimale Differenz.

Auf Grund der so gesicherten Grundlagen für eine einfache kolorimetrische Schätzung des Thiokolgehaltes pharmazeutischer Zubereitungen ergibt sich folgende

Prüfung von Sirupus Kalii sulfoguajacolici (Sirolin, Guakalin u. dgl.).

3 g Sirup löst man zu 100 ccm Wasser auf.

In vier weite Reagierröhren mißt man je 10 ccm Sulfanilsäure, 5 ccm Wasser und 5 ccm Nitrit (0.5%ig), (oder mit Weglassung des Wassers 10 ccm Nitritlösung 0.25%ig) und schwenkt um. Nach 15 Minuten mischt man zu

[11]) Besonders geeignet zur „Aufsicht", aber nicht notwendig sind Zylinder mit flachem Boden. Auch farblose 60—75-ccm-Arzneigläser gleicher Weite sind brauchbar.

[12]) Größer scheint die Farbverschiedenheit der schwerlöslichen Kuppelungsprodukte mit Benzoldiazoniumchlorid zu sein. Jenes der 5-Sulfosäure beschreibt v. Heyden als ziegelrot, das der 4-Sulfosäure als orange. (Ch. C. Bl. II, 1467 (1907).

I. 1.0 ccm der Siruplösung und 2 ccm Ammoniak 10%ig.
II. 1.2 ccm Thiokollösung (1.2 mg) + 2 ccm Ammoniak 10%ig.
III. 1.5 ccm Thiokollösung (1.5 mg) + 2 ccm Ammoniak 10%ig.
IV. 1.8 ccm Thiokollösung (1.8 mg) + 2 ccm Ammoniak 10%ig.

Nun bringt man durch Zugabe von ca. 35 ccm Wasser auf gleiche Schichthöhe und vergleicht auf weißer Papierunterlage die Farbintensität der Sirupröhre mit jenen der Thiokolröhren.

Bei Übereinstimmung mit Testrohr I ist der Sirup 4%ig.
Bei Übereinstimmung mit Testrohr III ist der Sirup 5%ig.
Bei Übereinstimmung mit Testrohr IV ist der Sirup 6%ig.

Wie nun nach üblicher kolorimetrischer Technik durch eine enger gezogene Versuchsreihe nötigenfalls festgestellt wird. ob ein Sirup, dessen Farbintensität beispielsweise über 4% aber unter 5% Thiokol anzeigte, um 4.3- oder 4.6- oder 4.9%ig ist, braucht nicht weiter ausgeführt zu werden.

Bei beschriebener Ausführungsweise entsprechen:

ccm Thiokol-Testlösung:	0.9 ccm	1.05	1.2	1.35	1.5	1.8	1.95	2.1
= % Thiokol i. Sirup:	3%	3.5%	4%	4.5%	5%	6%	6.5%	7%

Minimaltest: Nur eine Vergleichsprobe erfordert natürlich die Feststellung eines vorgeschriebenen Thiokol-Mindestgehaltes. Betrachtet man einen 6%igen Sirup als Norm[13]) und fordert, daß „der Gehalt nicht weniger als 5.8% betragen darf", so mischt man in einem 50-ccm-Meßzylinder 20 ccm Sulfanilsäure mit 10 ccm Nitrit und 10 ccm Wasser. Nach 15 Minuten gießt man die Diazolösung (ohne nachzuspülen) zu gleichen Teilen in zwei gleich weite Probierrohre, fügt zu I 1 ccm Siruplösung (3 = 100), zu II 1.75 ccm Thiokoltest (0.1%) und macht ammoniakalisch. — Der Farbton im Siruprohr darf nicht heller sein als im Testrohr.

Versuchsreihen:

1. Selbstbereiteter 7%iger Thiokolsirup: Die Azofärbung von 1 ccm war stärker als bei 2 ccm Test (d. h. 0.1%ige Thiokollösung), schwächer als bei 2.2 ccm. Farbgleichheit bei 2.1 ccm. Das entspricht 0.21 g Thiokol in 3 g Sirup = 7.0 g in 100.

2. Thiokolsirup des Handels „Guakalin", Sollgehalt 7%: Sirup-lösung war etwas stärker als bei 1.5 ccm Test, erheblich schwächer als bei 2 ccm Test. Farbgleichheit bei 1.6 ccm Test. Das entspricht 0.16 g Thiokol in 3 g Sirup = 5.3 g in 100.

3. Originalflasche „Sirolin" (Roche), Sollgehalt 6.5%: Die Azofärbung von 1 ccm Siruplösung war stärker als bei 1.7 ccm Test, nur wenig schwächer als bei 2 ccm Test. Farbgleichheit liegt bei 1.9 bis 2 ccm = 0.195 g Thiokol in 3 g Sirup = 6.5 g in 100. — Das Präparat entsprach also exakt der Deklaration.

---

[13]) Dem Entwurf zum DAB. 6 entsprechend.

4. Handelspräparat „Pulmakol". Thiokolsollgehalt 7%. Die Azofärbung von 1 ccm Siruplösung war stärker als bei 1.5 ccm Test, schwächer als bei 2 ccm. Farbgleichheit liegt zwischen 1.6—1.7 ccm. Das entspricht im Mittel 0.165 g Thiokol in 3 g Sirup = 5.5 in 100.

5. Handelspräparat „Hellsirin". Soll laut Aufschrift 0.25 g Kalium sulfoguajacolicum in 1 Kaffeelöffel enthalten. Die Azofärbung von 1 ccm war um ein geringes schwächer als bei 1.6 ccm Test, das entspricht 5—5.2% Thiokol. — Die Deklaration ist zutreffend bei Einsetzung von 5 g = 1 Kaffeelöffel voll.

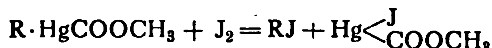
Das beschriebene kolorimetrische Verfahren kann hiernach für eine praktisch ausreichend genaue Schätzung des Thiokolgehaltes in Präparaten obiger Art als brauchbar bezeichnet werden.

V. Zur Beurteilung von Kalium sulfokreosoticum.

„Kalium sulfokreosoticum" kann nach dem Stand derzeitig bekannter, ganz oberflächlicher Erkennungsmale ebensogut als galenisches wie als chemisches Präparat oder Geheimmittel bezeichnet werden (siehe dazu E. B. 4). Diese Dürftigkeit veranlaßte uns, eine eingehende Untersuchung des wichtigen Präparates vorzubereiten. Im Anschluß an Obiges haben wir zunächst vorgefühlt, inwieweit jodmerkurimetrisch und azokolorimetrisch zwei viel gebrauchte Handelssorten übereinstimmen.

Arzneibuch-gerechtem Kreosot ist eine gewisse Gehaltskonstanz an Guajakol, Kreosol und Kresolen eigentümlich. Die Technik seiner Sulfierung und Weiterumwandlung in „Kalium sulfokreosoticum" dürfte im wesentlichen allenthalben dieselbe sein. Gleiches Ausgangsmaterial vorausgesetzt, werden also Präparate verschiedener Provenienz sich gegen obige Schätzungsprobe ziemlich gleich verhalten. Ungleiche Kreosotsorten, z. B. offizinelle Ware einerseits, mehr oder minder entguajakolte Ware andererseits, ließen dagegen differierende Merkurierungswerte und Azofärbungen erwarten. — Die so geprobten Kreosotsulfonate M und H zeigten in der Tat beträchtliche Verschiedenheit:

1. Merkurierungsprobe: 0.2 g kreosotsulfosaures Kalium wurden nach der für Thiokol gültigen Vorschrift (l. c.) mit 0.3 g Quecksilberoxyd, 2 g verdünnter Essigsäure und 15 g Wasser genau 30 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt, dann abgekühlt und mit 30—50 ccm Wasser in einen Titrierkolben übergespült, der 25 ccm $n/_{10}$ Jod und 1—1.5 g Jodkalium enthielt. Nach dem Umschwenken und 2—3 Minuten Zuwartens titrierte man das nicht in das Reaktionsschema



$$R \cdot HgCOOCH_3 + J_2 = RJ + Hg<^{J}_{COOCH_3}$$

eingegangene Jod mit $n/_{10}$ Thiosulfat zurück.

$J/_{10}$ Verbrauch für 1 g kreosotsulfosaures Kalium H = ± 70 ccm.
$J/_{10}$ Verbrauch für 1 g kreosotsulfosaures Kalium M = 54—55 ccm.
($J/_{10}$ Verbrauch für 1 g guajakolsulfosaur. Kalium = 81.5 ccm).

2. Azotest: Wie oben diazotierter Sulfanilsäurelösung wurden steigende Mengen 0.1%iger Lösung von kreosotsulfosaurem Kalium zugesetzt. Die größte Farbintensität war nach 5 Minuten langer Kombinationsdauer erreicht. Der Farbton war dunkler als bei Thiokol. besonders galt das für Marke M.

0.1%ige Lösung	Marke H	Marke M
1 ccm	orange	dunkelorange
2 ccm	hellrot	intensivrot
3 ccm	intensivrot	dunkelrot

In einem mit Marke H selbstbereiteten Sulfokreosotsirup (Vorschrift Goda) fanden wir azokolorimetrisch die angewandten 10% Kalium sulfokreosoticum wieder. Praktisch ist jedoch der Azotest zur Gehaltsschätzung von Sulfokreosotsirupen unbrauchbar, da als Vergleichssubstanz immer die Marke Kalium sulfokreosoticum erforderlich wäre, aus der der Sirup bereitet ist.

Die weitere Untersuchung soll zeigen, ob Kreosol als höheres Homologes des Guajakols, allgemein-koloristischer Erfahrung entsprechend, den tiefer nuancierten Azofarbstoff liefert und die Merkurierung durch sterischen Einfluß der weiteren Methylgruppe gebremst wird, so daß sich guajakolreiches Kalium sulfokreosoticum von kreosolreichem durch den Azotest und Jodquecksilbertiter unterscheiden läßt.

Nachträglicher Zusatz: Im Entwurf zum DAB. 6 ist vorgesehen:

1. Extractum Aurantii fluidum, hergestellt durch Reperkolation mit verdünntem Weingeist.

2. Sirupus Kalii sulfoguajacolici mit 6% Salz, 3% Pomeranzenextrakt und 5% Weingeist.

Die Lösung des Salzes erfolgt „durch Erwärmen“.

Damit ist oben befürworteter Herabsetzung des Thiokolgehaltes entsprochen und eine bindende Vorschrift für Pomeranzenextrakt gegeben. Es gleicht dem des Ergänzungsbuches, ist also reich an ätherischem Öl und alkoholischen Auszugsstoffen. — Die Würzung des Sirups mit 3% dieses Extraktes erscheint uns daher recht hoch gegriffen.

147. P. W. Danckwortt und W. Ude[1]):

Beiträge zur Toxikologie des Bleis und seiner Verbindungen. I. Der chemische Nachweis des Bleis.

(Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Hannover.)

Eingegangen am 28. August 1926.

Vergiftungen von Menschen und Tieren durch Blei kommen sehr zahlreich vor. Akute Bleivergiftungen sind allerdings seltener. Fiehe[2]) beschrieb in der letzten Zeit den Fall eines Giftmordes durch Bleiweiß, und schwere Gesundheitsschädigungen durch Aufnahme von Silberglätte, die als Abtreibungsmittel verwendet wird, hatte der eine von uns als Gerichtschemiker mehrfach zur Bearbeitung. Viel verbreiteter sind aber die chronischen Bleivergiftungen. Sie können bei allen Arbeitern vorkommen, die berufsmäßig mit Blei oder Bleiverbindungen zu tun haben. Die Gefahren einer Gesundheitsschädigung sind in weit mehr gewerblichen Betrieben gegeben, als man im allgemeinen annehmen wird, sie werden aber durch strenge hygienische und ärztliche Überwachung der Arbeiter auf ein Minimum zurückgedrängt. Anderseits tauchen immer wieder neue Gefahrsmomente auf, von denen die Anwendung des Tetraäthylbleis in Amerika erwähnt sein mag, das als Zusatz zum Gasolin für Explosionsmotoren empfohlen wurde, um das Klopfen zu verhindern und Maschinen mit hoher Kompression verwenden zu können. Es ist übrigens dies der einzige Fall, wo eine leichtflüchtige Verbindung des Bleis direkt zu Vergiftungen führte und damit ähnlich wie Arsen wirkte.

Den gewerblichen Vergiftungen reihen sich die Bleivergiftungen durch Gebrauchsgegenstände an, zu denen auch die Bleiröhren gehören, und durch Nahrungs- und Genußmittel, Vergiftungsfälle, die den Lesern dieser Zeitschrift bekannt genug sind, als daß sie erörtert werden brauchen.

Mehr als die Menschen sind Tiere durch Blei und seine Verbindungen gefährdet, weil hier die Gefahr meist zu spät erkannt wird und es oft zu Massenvergiftungen kommt. Daß der Landwirt Anstriche von Mennige oder Bleifarben in den Ställen und überall dort, wo das Vieh mit den Anstrichen in Berührung kommen kann, möglichst vermeiden soll, ist bekannt. Auch in den Bleiweißfabriken sind häufig Vergiftungen unter den Pferdebeständen vorgekommen, meistens veranlaßt durch Verwendung von bleiweißhaltiger Lohe oder Gerberlohe als Streu.

---

[1]) Die Arbeit bildet einen Auszug aus der Dissertation von W. Ude (Braunschweig 1926), die im Sommer 1925 zum Abschluß gebracht wurde und aus äußeren Gründen jetzt erst zur Veröffentlichung gelangen kann. Die Dissertation bringt eine sehr ausführliche Zusammenstellung der Literatur über die chemische und medizinische Toxikologie des Bleis, auf die hier nur hingewiesen werden kann.

[2]) Zeitschr. f. Nahr.- u. Genußm. 50, 371 (1925).

Eine neue Gefahr für den Viehbestand bietet dem Landwirt die Anwendung von Bleiarseniatpräparaten als Pflanzenschutzmittel. Es handelt sich hier nicht darum, daß nach Sonntag[3]) und Schätzlein[4]) Trauben, Wein und Hefe nach der Behandlung des Weinstockes Blei und Arsen aufnehmen können, sondern daß Tiere Blätter oder Erde aufnehmen, die mit solchen Schädlingsbekämpfungsmitteln in Berührung gekommen sind. Es wird sich erst allmählich herausstellen, welche Schäden durch die heutigen, sehr giftigen Pflanzenschutzmittel in der Landwirtschaft angerichtet werden[5]).

Wenn vorher gesagt wurde, daß im allgemeinen Bleivergiftungen bei Menschen durch hygienische Maßnahmen vermieden werden können, so ist die Bleifrage überall da weitaus schwieriger, wo die Industrie durch Flugstaub, Hüttenrauch und bleihaltige Abwässer der Landwirtschaft schadet. Es handelt sich hier besonders um die Hüttenwerke des Ober- und Unterharzes, von Oberschlesien, Rheinland und Westfalen, die die gesamte Vegetation der umliegenden Ländereien mit einer bleihaltigen Staubschicht überziehen. Diese Staubschicht stammt aus dem Hüttenrauch, einer feinen, staubförmigen, bläulichgrau gefärbten Masse, die hauptsächlich aus Bleioxyd, Bleikarbonat und Kohlenstaub besteht. Nach Schmidt[6]) schätzt Prof. Därne die Menge, die täglich aus den Schornsteinen der beiden Stolbergwerke herausgeht, auf 100 Zentner Blei. Wenn auch diese Menge nach der heutigen Entwicklung der Technik erheblich eingeschränkt sein wird, so zeigt sie doch, wie ungeheuer die Landwirtschaft unter der Nähe einer Bleihütte zu leiden hat. Zu dem Hüttenrauch gesellt sich noch ein zweites bedenkliches Übel. Der bleihaltige Pochsand der Hütten geht in die Flüsse über und wird auf viele Kilometer mitgeführt. Zu diesen verseuchten Flüssen gehört z. B. der Bleibach in der Rheinprovinz und die Innerste im Hildesheimischen, die auf 50—60 km Blei mit sich führen soll. Diese Flüsse verseuchen besonders bei Überschwemmungen weite Länderstriche dadurch, daß sie die Ackerkrume mit einer Schicht bleihaltigen Schlammes überziehen. Wenn diese Flüsse durch Aufführung von Schutzdämmen und Korrektion des Wasserlaufes heute seltener über die Ufer treten, so ist der Schaden doch bereits angerichtet, da die an solchen Flüssen liegenden Ländereien vollkommen mit bleihaltigem Pochsand durchsetzt sind. Die Giftigkeit dieser mit Pochsand durchsetzten Erde ist dann im Laufe der Jahre noch erheblich gesteigert worden, daß das in schwerlöslicher Form vorliegende Blei wahrscheinlich durch Witterungseinflüsse und Düngemittel in leicht lösliche Verbindungen übergegangen ist. Die toxikologische Wirkung dieser bleihaltigen Erde könnte einerseits so sein, daß die darauf wachsenden Pflanzen, soweit sie nicht vollkommen eingehen, Blei aufnehmen und bei der Verwendung als Futtermittel giftig wirken. Andererseits könnten die Pflanzen durch die an ihr festhaftende Erde

---

[3]) Arb. d. Kais. Ges.-Amts 49, 502 (1914).

[4]) Der Weinbau der Rheinpfalz 9, 212 (1924).

[5]) Siehe dazu P. W. Danckwortt: Tiervergiftungen, Deutsch. Tierärztliche Wochenschr. 34, 639 (1926).

[6]) Archiv f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde 15, 248 (1889).

giftig wirken. Der Einfluß des Bleis auf die Pflanzen ist nach den Untersuchungen einiger Forscher folgender: Reiner Pochkies verhindert jegliches Wachstum. Er wird daher von Bruer[7]) dazu verwandt, um die Gartenwege von Unkraut frei zu halten. Nach verschiedenen Forschern sollen ganz geringe Bleimengen stimulierend auf die Pflanze wirken, während größere Mengen abtöten. Besonders nach den Versuchen von Hevesy[8]) ist es als ziemlich sicher anzunehmen, daß die Pflanzen Blei in geringen Mengen aufnehmen. Jedoch werden diese geringen Mengen wohl niemals der eigentliche Anlaß zu den häufig vorkommenden Vergiftungen durch Futtermittel sein. Viel richtiger ist es, die Vergiftungsfälle auf die den Futtermitteln anhaftende Erde oder auf den auf den Futtermitteln lagernden Flugstaub zurückzuführen. Bei unseren eigenen Versuchen haben wir in den Rüben, die zur Vergiftung von Rindvieh Veranlassung gegeben hatten, nach sorgfältigem Abspülen der anhaftenden Erde niemals Blei auffinden können, während die Erde immer Blei enthielt. Auf die ziemlich große Anzahl der bekanntgewordenen Bleivergiftungsfälle bei Tieren soll hier nicht näher eingegangen werden. Es sei besonders für die im Innerstetal vorgekommenen Fälle, die sich bis 1572 zurückverfolgen lassen, auf die umfassende Literaturübersicht von Zügel[9]) verwiesen.

Die Massenvergiftungen, besonders von Rindvieh, im Innerstetal, die vereinzelt hier und da immer wieder auftreten und gegen die man bis jetzt ziemlich machtlos war, bildeten den Grund für uns, die Toxikologie des Bleis und seiner Verbindungen eingehend zu bearbeiten. Es war schon richtig, wenn von medizinischer Seite geklagt wurde, daß die Chemiker sich um den chemischen Nachweis des Bleis in organischem Material bis jetzt wenig gekümmert hätten. Es war deshalb nicht nur nötig, die ganze humanmedizinische und tierärztliche Literatur auf das den Chemiker Interessierende durchzusehen[10]), sondern es mußten auch praktische Versuche angestellt werden

1. über die beste Art der Zerstörung beim Nachweis des Bleis,
2. über die beste qualitative Reaktion auf geringste Bleimengen,
3. über die vorteilhafteste quantitative Mikrobestimmung,
4. über ein therapeutisch wirksames Gegenmittel gegen eine chronische Bleivergiftung.

Der letzte Punkt, der in der nächsten Arbeit behandelt wird, war als Endziel der wichtigste. Da man niemals die bleihaltige Erde aus dem Innerstetal entfernen kann, so kann man den Landwirten eben nur so helfen, daß man Gegenmittel zu finden sucht, die wenigstens eine Lebensgefahr für das Vieh ausschließen. Es besteht die Hoffnung, daß solche bei Tieren wirksame Gegenmittel auch später bei bleikranken Arbeitern angewendet werden und Hilfe bringen können.

---

[7]) Umschau 28, 743 (1924).

[8]) Biochem. Journal 17, 439 durch Chem. Zentr. III, 162 (1923).

[9]) Über die Einwirkung des Bleis auf den tierischen Organismus, Inaug.-Dissertat. Tierärztl. Hochschule Hannover 1921.

[10]) Siehe Dissertation von W. Ude.

Praktischer Teil.

I. Zerstörung der organischen Substanz.

Zum Nachweis des Bleis im organischen Material ist es zunächst erforderlich, die Organe soweit wie möglich zu zerstören, um eine Flüssigkeit zu erhalten, aus der selbst kleinste Bleimengen noch quantitativ mit Schwefelwasserstoff gefällt werden können. Da eine vollkommene Mineralisierung durch Einäschern wegen der großen Flüchtigkeit des Bleis ohne Verluste nicht denkbar ist, ist man gezwungen, erst einmal die Eiweißsubstanzen zu destruieren. Die Wahl dieses Zerstörungsverfahrens ist bedingt durch die chemische Zusammensetzung der Flüssigkeit, die man für die Schwefelwasserstofffällung erhält. Abgesehen davon, daß diese Flüssigkeit möglichst wenig organische Substanzen, die durch den Schwefelwasserstoff mitgerissen werden, enthalten soll, sind noch zwei weitere Punkte zu berücksichtigen, die später bei der Fällung des Bleis als Bleisulfid besprochen werden sollen. Für die quantitative Ausfällung des Bleis mit Schwefelwasserstoff ist es nämlich erforderlich, daß die Anwesenheit von freier Mineralsäure und Chloriden auf das geringste Maß heruntergedrückt wird.

Bei den meisten Zerstörungsverfahren bedient man sich des Chlors oder der Salpetersäure, meist im Gemisch mit Salzsäure oder Schwefelsäure.

Bei der am meisten angewandten Methode, der von Fresenius und v. Babo, gelingt es nicht, das Blei als Chlorid quantitativ in Lösung zu bekommen, anderseits stören beim Fällen des Sulfides die Chloride. Bei allen Zerstörungsmethoden, bei denen durch konzentrierte Schwefelsäure Bleisulfat erzeugt wird, sind Verluste nicht zu vermeiden, denn bereits Schneider[11]) und Hundeshagen[12]) weisen im Waschwasser von Bleisulfat Spuren von Blei nach. Am praktischsten erweist es sich zum Nachweis von Blei, mit reiner Salpetersäure zu zerstören, wie es Orfila zum erstenmal empfohlen hat. Den Mangel dieses Verfahrens, der in der zu starken Säurekonzentration der erhaltenen Lösung liegt, konnten wir durch folgende Arbeitsweise vermeiden. Die zerkleinerten Organe wurden im Rundkolben mit Salpetersäure übergossen. Wenn man sofort auf dem Wasserbade erhitzt, so tritt schon nach kurzer Zeit eine starke Schaumbildung auf, die selbst bei Anwendung großer Kolben leicht ein Überschäumen aus dem Gefäß zur Folge hat. Fontes und Thivolle[13]) empfehlen, bei der Zerstörung von Geweben 1—2 ccm 10%iges Wasserstoffsuperoxyd der Salpetersäure zuzusetzen, um so die Bildung sich aufblähender, schaumiger Massen zu verhindern. In verschiedenen Versuchen, bei denen sowohl stets das gleiche Organ wie gleiche Mengen des Organs und der Salpetersäure verwendet wurden, konnte diese Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds bei der Zerstörung von tierischen Organen mit Salpetersäure nicht bestätigt

---

[11]) Zeitschr. f. analyt. Chem. 41, 653 (1904).
[12]) Zeitschr. f. öffentl. Chem. 4, 673 (1898).
[13]) Bull. de la soc. de chim. biol. 5, 782 durch Ber. ges. Physiol. u. exper. Pathol. 25, 12 (1914).

werden. Es zeigte sich jedoch, daß das Auftreten der schaumigen Massen leicht vermieden werden kann, wenn man die Salpetersäure erst einige Stunden in der Kälte auf die Organe einwirken läßt. Bei der Zerstörung von Fett oder stark fetthaltigen Organen wirkte die Salpetersäure selbst ohne Erwärmen oft so heftig ein, daß der Kolben einige Zeit unter fließendem Wasser gekühlt werden mußte. Hatte die Salpetersäure genügend lange in der Kälte eingewirkt, so entstand bei dem Erwärmen auf dem Wasserbade nur eine ganz unwesentliche Schaumbildung. Man vermeidet daher so am sichersten die Gefahr des Überschäumens und braucht nicht allzu große Kolben zu verwenden. Die Gefäße, die zu den Zerstörungsversuchen mit Salpetersäure verwandt wurden, waren Rundkolben aus starkem, aber bleifreiem Glas, deren Größe so gewählt wurde, daß höchstens ein Drittel des Kolbens von der organischen Substanz angefüllt war. Die Menge der Salpetersäure wurde derart bemessen, daß knapp die Hälfte der organischen Substanz von der Salpetersäure bedeckt war. Die Zerstörung auf dem Wasserbade ging sehr schnell vor sich und war meist nach wenigen Stunden beendet. Das Ende der Zerstörung war erreicht, wenn sich keine braunroten Dämpfe mehr bildeten und eine klare, möglichst hellgelb gefärbte Lösung entstanden war, auf der nur noch das unzerstörte Fett schwamm. Bei der Lunge war das Fett meist durch Kohle schwarz gefärbt.

Um nun dem bereits erwähnten Mangel der Orfilaschen Methode abzuhelfen, wurde zunächst versucht, die erhaltene Lösung nach dem Abfiltrieren des Fettes soweit wie möglich auf dem Wasserbade in einer Porzellanschale einzudampfen. Dabei entstand zum Schluß eine dunkle, sirupartige Masse, die noch stark salpetersauer war. Zur endgültigen Zerstörung wurde die sirupartige Masse portionsweise im Quarztiegel auf dem Asbestdrahtnetz über kleiner Flamme verascht. Porzellantiegel würden sich zu diesem Zweck nicht eignen, da sie infolge ihrer meist bleihaltigen Glasur leicht Blei abgeben und so fehlerhafte Resultate hervorrufen können. So fand auch Giusti[14]) beim Veraschen von Nahrungsmitteln in Porzellantiegeln stets Spuren von Blei. Das Veraschen im Quarztiegel war außerordentlich umständlich und zeitraubend, da hierbei wieder ein sehr heftiges Schäumen auftrat, und man daher gezwungen wurde, stets nur sehr kleine Portionen zu nehmen, wenn das Überschäumen vermieden werden sollte. Wurden die Aschen, die aus dem abfiltrierten Fett und der sirupartigen Masse erhalten wurden, unter zeitweiligem Zusatz von wenig Salpetersäure als Oxydationsmittel weiter ausgeglüht, um die organischen Reste zu entfernen, so waren Verluste an Blei nicht zu umgehen. Diese Verluste sind dadurch zu erklären, daß ein Teil des nach dem Veraschen als Bleioxyd vorliegenden Bleis durch die Kohle reduziert und so bei der hohen Temperatur leicht flüchtig wird, während sich ein anderer Teil des Bleis sehr leicht beim Schmelzen, was nach dem Zusatz von Salpetersäure nicht vermieden werden konnte, mit der Kieselsäure des Tiegels in unlösliches kieselsaures Blei umsetzt. Es sei an dieser Stelle auch noch darauf hingewiesen,

---

[14]) G. Giusti, Staz. sperim. agrar. ital. 37, 352; durch Ch. Z. II. 570 (1904).

laß nicht nur das metallische Blei, sondern auch das Bleioxyd sehr erheblich flüchtig ist. So wies Hogg[15]) bereits diese Flüchtigkeit des Bleioxyds bei kaum sichtbarer Glühhitze nach, und gab an, daß sich beim Glühen von Bleioxyd schon unterhalb der Schmelzpunkttemperatur bei Gegenwart von Kieselsäure Bleisilikat bildet. Je nach der Dauer und der Stärke des Glühens und je nach der Menge der zugesetzten Salpetersäure erhielten wir verschiedene, jedoch niemals quantitative Werte, wie folgende Versuche zeigen:

Menge Pb in 100 g Organ.	Art der Behandlung	Ausbeute mg	Ausbeute %	Bemerkungen
10 mg	geglüht ohne Zusatz von HNO_3	5.36	53.6	im Rückstand kein salpetersäureunlösl. Blei
10 mg	geglüht ohne Zusatz von HNO_3	4 94	49.4	
10 mg	geglüht ohne Zusatz von HNO_3	6.97	69.7	
10 mg	geglüht mit zeitweiligem Zusatz von HNO_3 . .	3.42	34.2	im Rückstand große Mengen Bleisilikat.
10 mg	geglüht mit zeitweiligem Zusatz von HNO_3 .	0.97	9.7	
10 mg	geglüht mit zeitweiligem Zusatz von HNO_3 . .	1.40	14.0	

Da auch der Aufschluß des kieselsauren Bleis niemals zu quantitativen Resultaten führte, war es ersichtlich, daß ein Ausglühen der Asche bis zum weißen Aschenrückstand ohne erhebliche Verluste an Blei nicht möglich war. Es wurde daher versucht, das Blei aus der noch nicht geglühten Asche direkt herauszuziehen. Zu diesem Zweck wurde die Asche in der Porzellanschale zunächst mit verdünnter Salpetersäure aufgekocht, der größte Teil der Salpetersäure auf dem Wasserbade verjagt und der Rückstand mit heißem Wasser ausgelaugt. Auf diesem Wege erhielten wir eine schwach gelbe, also fast organfreie Lösung, die den Bedingungen der Schwefelwasserstofffällung des Bleis in jeder Weise entsprach. Die Versuche ergaben durchaus zufriedenstellende Resultate, wie aus folgenden Zahlen ersichtlich ist:

Menge Pb in 100 g Organ	Ausbeute in mg	Ausbeute in %	Bemerkungen
20 mg	19.96	99.80	Die Asche enthielt kein unlösliches Blei.
10 „	9.93	99.30	
5 „	5 02	100.40	
5 „	4.81	96 20	
1 „	0 91	91 00	
0.5 „	0.31	62.00	

[15]) F. H. Hogg, Chem. Zentr. II, 739 (1889).

b) bei konstantem Bleigehalt.

mg Pb in 50 ccm	ccm $n/_1$ HNO_3 in 50 ccm	Ausfall der Reaktion
1	10	deutlich sichtbare blauschwarze Färbung
1	12.5	schwache blauschwarze Färbung
1	15	gerade sichtbare blauschwarze Färbung
1	17.5	keine sichtbare Reaktion. Bei Filtration durch das Ultrafilter kein Rückstand

c) bei konstantem Pb-Gehalt in 10%iger Kochsalzlösung.

mg Pb in 50 ccm 10%ig. NaCl	ccm $n/_1$ HNO_3 in 50 ccm	Ausfall der Reaktion
1	1	deutlich sichtbare blauschwarze Färbung
1	3	schwache blauschwarze Färbung
1	4	gerade sichtbare blauschwarze Färbung
1	5	keine sichtbare blauschwarze Färbung

Eine Änderung des Farbtons, wie ihn Beck, Löwe und Stegmüller[17]) bei der Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf verdünnte Bleilösungen in Gegenwart von 4%iger Essiglösung feststellen, wurde bei Gegenwart von Salpetersäure nicht beobachtet. Nach 24stündigem Stehen setzte sich auch die schwächste Färbung als Niederschlag am Boden ab. Wie aus den beiden letzten Tabellen ersichtlich ist, und wie auch bereits Dede und Bonin in ihrer Arbeit feststellen, wird bei Gegenwart von Chloriden die Fällung des Bleisulfids stark beeinträchtigt. Während wir bei 1 mg Blei auf 50 ccm Lösung und bei Gegenwart von 17.5 ccm $n/_1$ Salpetersäure keine Reaktion mit Schwefelwasserstoff mehr erhielten, fanden wir denselben Punkt in 10%iger Kochsalzlösung bereits bei 5 ccm $n/_1$ Salpetersäure.

[17]) K. Beck, Löwe und Stegmüller, Arb. d. Kais. Ges.-Amts 33. 238 (1910).

Wurde statt Kochsalz Kaliumnitrat verwandt, so bestätigte es sich, daß die Ausfällung des Bleis zwar gröber dispers, quantitativ aber nicht verschlechtert wurde.

Da sich aus der Tabelle b ergab, daß 1 mg Blei in 5 ccm Lösung bei Gegenwart von ca. 17.5 ccm $n/_1$ Salpetersäure keine Reaktion mit Schwefelwasserstoff mehr ergab, war anzunehmen, daß der Einfluß von geringen Mengen Säure bereits ein recht erheblicher sein müsse. Dieser Einfluß sollte daher durch einige quantitative Versuche festgelegt werden. Zu diesem Zwecke wurde eine Reihe Versuche angesetzt, bei denen jedesmal 1 ccm einer Bleinitratlösung, die 1 mg pro ccm enthielt, mit steigender Anzahl Kubikzentimeter einer $n/_1$ Salpetersäure versetzt und auf 50 ccm verdünnt wurde. Diese Lösungen wurden bei konstanter Außentemperatur von 6° C 15 Min. mit Schwefelwasserstoff in flottem Strome gesättigt, dann eben bis zur Siedehitze erhitzt und unter Wasserkühlung bis zum Ausgleich der Temperaturdifferenz weiter langsam Schwefelwasserstoff eingeleitet. Das Erhitzen hatte den Zweck, das Bleisulfid gröber dispers auszufällen und besser filtrierbar zu machen. Man vermeidet durch das Erhitzen die umständlichen Methoden, die vielfach bei der Filtration des Bleisulfids angewendet wurden. Die Ausbeute leidet unter diesem Erhitzen nicht, was dadurch bewiesen wurde, daß nicht aufgekochte Proben, durch ein Ultrafilter filtriert, stets die gleichen Resultate ergaben, wie folgende Versuche zeigen:

mg Pb in 50 ccm	ccm $n/_1 HNO_3$	Behandlung	verbr. ccm $n/_{100}$ Thiosulf. für $PbCrO_4$	Ausbeute in mg	Ausbeute in %
1	3	aufgekocht, durch Goochtiegel filtriert	1.25	0.863	86.3
1	3		1.27	0.877	87.7
1	3	nicht aufgekocht, durch Ultrafilter filtriert	1.26	0.870	87.0
1	3		1.28	0.884	88.4
1	9	aufgekocht, durch Goochtiegel filtriert	0.96	0.663	66.3
1	9		0.96	0.663	66.3
1	9	nicht aufgekocht, durch Ultrafilter filtriert	0.94	0.649	64.9
1	9		0.97	0.670	67.0

Nach dem Ausfällen des Bleisulfids wurde der Niederschlag durch einen Schottschen Goochtiegel mit Glasfiltermasse abfiltriert. Die Flüssigkeit filtrierte durch diesen Tiegel auch ohne Absaugen sehr schnell, und man erhielt ein vollkommen farbloses Filtrat. Wenn dieses nicht gleich nach dem ersten Filtrieren farblos war, was stets eintraf, wenn nach dem Einleiten von Schwefelwasserstoff zu wenig erhitzt war, so mußte man ein zweites Mal durch dasselbe Filter filtrieren. Nach dem Auswaschen mit wenig schwefelwasserstoffhaltigem Wasser wurde der Niederschlag auf dem Glasfilter in etwas heißer, verdünnter Salpetersäure gelöst und das Filter gründlich mit heißem Wasser ausgewaschen. Die salpetersaure Lösung wurde bis

zur vollständigen Trockne eingedampft, der Rückstand mit wenig heißer Natriumazetatlösung aufgelöst und nach dem Abkühlen und Zusatz von Essigsäure das Blei nach der Chromatmethode bestimmt. Das Aufnehmen des Rückstandes mit Natriumazetatlösung geschah deshalb, weil sich bei dem Eindampfen infolge des noch in der Lösung vorhandenen Schwefelwasserstoffs und kolloiden Schwefels leicht Bleisulfat bildet.

Die Versuche ergaben folgende Werte:

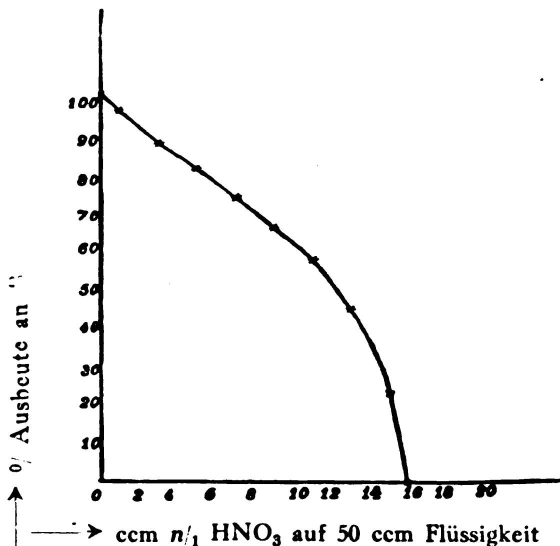
1 mg Pb auf 50 ccm Lösung (Temp. 6° C).

Lfde. Nr.	ccm $n/_1$ HNO_3	Verbrauchte ccm Thiosulfat ca. $n/_{100}$	Verbrauchte ccm Thiosulfat Mittel $n/_{100}$	mg Blei	Ausbeute %
1	0	1.44	1.44	0.997	99.7
2	0	1.42			
3	1	1.36	1.38	0.955	95.5
4	1	1.38			
5	3	1.24	1.26	0.872	87.2
6	3	1.26			
7	5	1.16	1.18	0.812	81.2
8	5	1.17			
9	7	1.06	1.07	0.736	73.6
10	7	1.05			
11	9	0.95	0.96	0.663	66.3
12	9	0.95			
13	11	0.84	0.84	0.579	57.9
14	11	0.82			
15	13	0.64	0 65	0.450	45
16	13	0.65			
17	15	0.32	0.33	0.230	23
18	15	0.34			

Durch graphische Darstellung lassen sich die Ergebnisse besser veranschaulichen. Aus der Kurve ersieht man, daß die Ausbeute an Blei zuerst langsam und ziemlich regelmäßig, von etwa 12 ccm $n/_1$ Salpetersäure auf 50 ccm Flüssigkeit an aber sehr schnell nach unten abfällt. Bei 16 ccm $n/_1$ Salpetersäure auf 50 ccm Flüssigkeit, also bei $n/_3$ Salpetersäure, erhält man überhaupt keine Reaktion mehr, wie vorher ungefähr schon qualitativ festgestellt wurde.

Nachdem aus diesen Versuchen hervorgegangen war, daß eine einwandfreie Bestimmung geringer Bleimengen bei Gegenwart von Salpetersäure auf diesem Wege ausgeschlossen ist, wurde versucht, das Blei bei der Sulfidfällung mit einem anderen Schwermetalle herunterzureißen. Am geeignetsten hierzu erschien Kupfer, weil es später bei der Chromattitration nicht störend wirkt und daher nicht vom Blei getrennt werden muß. Bei den folgenden Versuchen wurde das Kupfer aus einer Kupfernitratlösung entnommen, die auf 1 ccm

1 mg Kupfer enthielt. Vorher wurde mit der Tripelnitritreaktion festgestellt, daß das Kupfernitrat keine Spuren Blei enthielt. Im übrigen wurden die Versuche genau wie die letzten behandelt.



Aus diesen Versuchen geht hervor, daß 1 mg Blei in 50 ccm Lösung bei ca. $n/_3$ Salpetersäure noch quantitativ mit Schwefelwasserstoff fällbar ist, wenn zum Niederreißen etwa 10 mg Kupfer zugefügt werden. Es ist dies übrigens dieselbe Säurekonzentration, bei der ohne

mg Pb	mg Cu	ccm $n/_1$ HNO_3	ccm Flüss.	Verbrauchte ccm Thiosulfat ca. $n/_{100}$	Mittel $n/_{100}$	Ausbeute in mg	%
1	10	10	50	1.44	1.45	1.00	100
1	10	10	50	1.43			
1	10	15	50	1.44	1.44	0.997	99.7
1	10	15	50	1.42			
1	10	20	50	1.22	1.24	0.858	85.8
1	10	20	50	1.24			
1	10	75	250	1.43	1.45	1.01	101
1	10	75	250	1.45			
1	20	20	50	1.25	1.25	0.865	86.5
1	20	20	50	1.23			

Kupferzusatz überhaupt keine Reaktion eintritt. Ferner ist festzustellen, daß die Menge des hinzuzufügenden Kupfers bei größeren Verdünnungen, aber bei gleicher Konzentration der Säure keinen Einfluß auf die Ausbeute ausübt. Bei stärkerer Säurekonzentration nützen

Krankenanstalten vorgenommen. Die A
Zwecke zunächst von den Präparaten, d
und bei der biologischen Prüfung auf To
wandfrei und von optimaler Heilwirkung
chen in den handelsgebräuchlichsten Do
diesen beiden Stellen dem Prüfungsinstitut
und das Fehlen von Nebenerscheinungen be
von 3 Wochen nach dem Empfang der Prüf
hat, und auf diese Weise die chemische u
gänzt und auch klinisch bestätigt ist, erfo
stelle die Freigabe der geprüften Präparate

Wissenschaftlicher Teil.

144. Heinrich Tauber und Julius Zellner: Zur Chemie des Oleanders.

Eingegangen am 9. Juli 1926.

Die Blätter des Oleanders sind schon wiederholt Gegenstand chemischer Untersuchungen gewesen, von denen besonders jene von Schmiedeberg[1]) und Straub[2]) wichtig sind. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Kenntnis der Oleanderstoffe[3]) liefern, doch werden zur völligen Klärung des komplizierten Tatbestandes wohl noch zahlreiche Beobachtungen zu machen und manche Schwierigkeiten zu überwinden sein.

Das von uns verarbeitete Material stammte aus der Umgebung von Neapel, seine Menge betrug lufttrocken etwa 15 kg; es wurde in fein gemahlenem Zustande extrahiert.

1. Zunächst extrahierte man, hauptsächlich um die Fette, Wachse und Harze der Blätter zu gewinnen, einen Teil des Pflanzenpulvers mit Trichloräthylen; der gewonnene Extrakt, eine dunkelgrüne, salbenartige Masse, wurde durch Auskochen mit Petroläther in einen in diesem Solvens löslichen Anteil (A) und in einen darin unlöslichen Anteil (B) zerlegt. Die Partie (A) ließ sich mittels indifferenter Lösungsmittel nicht aufarbeiten, man verseifte sie daher mit 10%iger alkoholischer Lauge und schüttelte das Verseifungsprodukt mit Äther aus, wodurch die unverseifbaren Anteile (a) von den verseiften (b) getrennt wurden.

Den Anteil (a) befreite man durch Umfällen aus Essigester von gelbroten Begleitstoffen und erhielt aus ihm durch oftmaliges Umkristallisieren aus Alkohol und zuletzt aus Acetonessigester einen in silberglänzenden Schüppchen kristallisierenden Körper vom konstanten Fp. 70°.

4.068 mg Sbst.: 5.47 mg H_2O, 12.59 mg CO_2; 3.921 mg Sbst.: 5.23 mg H_2O, 12.16 mg CO_2; H = 14.95, 14.93%, C = 84.40, 84.58%.

Molekulargewicht nach Rast: 0.610 mg Sbst.: 2.936 mg Campher, Depression 18°. — 0.661 mg Sbst.: 3.903 mg Campher, Depression 14°. M = 462.5.

$C_{34}H_{70}$. Ber.: H 14.64, C 85.35, M 478.

Der Körper ist löslich in Alkohol, Aceton, Benzol, Benzin, Chloroform, unlöslich in Wasser, Laugen und Säuren und wird weder von Brom noch von Kaliumpermanganat angegriffen. Analyse und chemisches Verhalten beweisen, daß ein Paraffin vorliegt, wie solche schon vielfach in Pflanzen angetroffen worden sind[4]). Besonders ähnlich scheint das von H. Vogl[5]) in Alchemilla aufgefundene zu sein.

---

[1]) Archiv exper. Path. **16**, 151 (1882).
[2]) Ebenda, **82**, 327 (1918).
[3]) Vgl. Wehmer, Die Pflanzenstoffe 1911, S. 626.
[4]) Czapek, Biochemie d. Pflanzen, III, 601 (1921).
[5]) Monatshefte **44**, 19 (1923).

Die obenerwähnte Seifenlösung (b) wurde mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt; die abgeschiedene schwarzgrüne Masse behandelte man nach dem Waschen und Trocknen mit Petroläther, um die Fettsäuren auszuziehen; dabei ergibt sich ein harzartiger Rückstand, der mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure eine blaue Farbenreaktion liefert und daher eine spezifische Substanz enthalten dürfte, die jedoch nicht isoliert werden konnte. Auch das in Petroläther gelöste Fettsäuregemisch konnte wegen zu geringer Menge nicht in seine Komponenten zerlegt werden; es wurde bloß festgestellt, daß die festen Fettsäuren in gereinigtem Zustand eine Schmelzlinie von 55—60° und einen Neutralisationswert 190 zeigen.

Der obenerwähnte Anteil (B), dessen relative Menge ansehnlich war, bildete zunächst ein gelbgrünes amorphes Pulver. Durch Umlösen aus heißer 5%iger alkoholischer Lauge, wiederholtes und andauerndes Behandeln mit Tierkohle in alkoholischer Lösung und oftmaliges Umfällen aus 50%igem Weingeist gelang es den Stoff schließlich farblos zu erhalten. Er bildet ein amorphes Pulver, das bei etwa 245° unter Zersetzung schmilzt, in Aceton, Essigester, Benzol und Chloroform gut, in Äther schwer, in Petroläther und Wasser unlöslich ist.

4.390 mg Sbst.: 3.85 mg H_2O, 10.77 mg CO_2; 3.976 mg Sbst.: 3.45 mg H_2O. 9.71 mg CO_2; H = 9.81, 9.71%, C = 66.91, 66.61%.

Die Molekulargewichtsbestimmung nach Rast war nicht durchführbar.

Der Körper gibt Harzreaktionen; die Cholestolprobe liefert eine rote, die Hesse-Salkowskische Reaktion eine gelbe, die Machsche Reaktion eine rotgelbe Färbung.

Essigsäureanhydrid wirkt nicht ein, der Stoff wird unverändert zurückgewonnen. Auch die Reduktion mit metallischem Natrium in absolutalkoholischer Lösung ist wirkungslos; auch schmelzendes Ätzkali vermag bei 200° den Körper nicht wesentlich anzugreifen, ebensowenig gepulvertes Permanganat in Eisessiglösung. Hingegen wirkt rauchende Salpetersäure in der Wärme ein; das Reaktionsprodukt löste sich in Alkalien, wird daraus mit Mineralsäure gefällt und durch wiederholtes Lösen in Chloroform und Fällung mit Petroläther gereinigt. Der Zersetzungspunkt liegt bei etwa 185°. Der Körper bildet ein amorphes, gelbliches Pulver.

2.820 mg Sbst.: 0.1245 ccm N bei 745 mm und 20°; 2.212 mg Sbst.: 0.099 ccm N bei 746 mm und 18°; N = 5.04, 5.15%.

Es hat also Nitrierung stattgefunden; außer dieser muß aber auch Oxydation eingetreten sein, da das Nitroprodukt in Lauge löslich ist.

Die gesamten Beobachtungen weisen darauf hin, daß der hier vorliegende Stoff ein Harzkörper aus der Gruppe der Resene ist.

2. Zur Gewinnung der Glucoside wurde zunächst nach dem Schmiedebergschen Verfahren gearbeitet; da aber dieses keine befriedigenden Resultate ergab, wandte man bei der Hauptportion die Methode der Firma Böhringer & Söhne (Mannheim) an, die zunächst in der Bereitung eines Kaltwasserextraktes und Ausschüttelung desselben mit Chloroform besteht. Auf diesem Wege wurde ein

selber, harzig aussehender Rückstand erhalten, der in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich war. Aus diesem Rückstand ließ sich durch Extraktion mit einem Essigester-Benzingemisch und durch wiederholtes Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel unter Zuhilfenahme von Tierkohle eine weiße, kristallisierte Substanz gewinnen, deren Fließpunkt im mit CO_2 gefüllten, zugeschmolzenen Röhrchen bei 225° lag. Sie bildet mikroskopische Prismen von rhombischem oder monoklinem Habitus. Diese Substanz zeigt folgendes Verhalten: Alkaloidreagenzien wie Jod-Jodkalium, Kaliumquecksilberjodid und Sublimat fällen nicht; Bleiessig gibt nach einigem Stehen einen Niederschlag; Fehlingsche Lösung wird nicht reduziert, wohl aber ammoniakalisches Silbernitrat; die Digitalisreaktionen sind sehr kräftig: Kaliumbromid und konzentrierte Schwefelsäure erzeugen eine intensiv rotviolette Färbung, eisensulfathaltige Schwefelsäure eine anfangs goldgelbe, dann carminrote Färbung, Salzsäure färbt die alkoholische Lösung des Körpers gelbgrün.

3.90 mg Sbst.: 2.83 mg H_2O, 9.52 mg CO_2; H = 8.05%, C = 66.56%.

Molekulargewicht nach Rast: 0.495 mg Sbst.: 2.930 mg Campher, Depression 15.5°; 0.325 mg Sbst.: 2.586 mg Campher, Depression 11.5°; M = 436.4.

$C_{24}H_{34}O_7$. Ber.: H 7.83, C 66.35, M 434.

Dieser Körper ist offenbar identisch mit jenem Glucosid, das die Firma Böhringer als Oleandrin 6 bezeichnet. Ein uns freundlichst zur Verfügung gestelltes Präparat zeigte den Fp. 230° (im geschlossenen, mit CO_2 gefüllten Röhrchen), kristallisierte ebenfalls in Nadeln, zeigte sämtliche obenangeführte Reaktionen und dieselbe Zusammensetzung.

2.426 mg Sbst.: 1.71 mg H_2O, 5.93 mg CO_2; H = 7.83%, C = 66.66%.

Straub (l. c.) hatte einen etwas höheren C-Gehalt gefunden: H = 7.74%, C = 67.85%.

Das gleiche Glucosid konnte auch aus einem Glucosidgemisch erhalten werden, das die Firma Böhringer als Oleandrin 1 bezeichnet, indem man die Substanz in Essigester löste und mit Benzin fällte und die ausgeschiedene Kristallisation durch Umlösen einigte.

3.725 mg Sbst.: 2.766 mg H_2O, 9.064 mg CO_2; H = 8.30%, C = 66.38%.

Versuche, das Oleandrin 6 zu hydrolysieren, zeitigten wenig posi-ve Ergebnisse. Emulsin zeigte keine Einwirkung, verdünnte chwefelsäure (0.5%) bewirkte wohl eine Spaltung, doch schied sich as Aglucon als braune, harzige Substanz aus und der abgeschiedene ucker ließ sich nicht identifizieren; es wurde nur festgestellt, daß r Fehlingsche Lösung reduziert, rechts dreht, kein Glucosazon und eine Pentosenreaktion liefert. Bemerkenswert wäre noch, daß Ole-ndrin 6, mit Essigsäureanhydrid zum Zwecke der Acetylierung be-andelt, schon bei Wasserbadtemperatur sich anscheinend tiefgreifend ersetzt.

Die Firma Böhringer hatte uns in freundlicher Weise noch ne kleine Menge eines zweiten Glucosides, von ihr als Ole-

andrin 4 bezeichnet, zur Verfügung gestellt. Da wir aus unserem Pflanzenmaterial diesen Stoff nicht zu isolieren vermochten, wandten wir uns bezüglich der Aufarbeitungsmethode an die genannte Fabrik, die uns in entgegenkommender Weise den folgenden Trennungsgang mitteilte: „1. Das Oleandrin 1 (siehe oben) wurde aus dem Kaltwasserextrakt bei uns in der Weise erhalten, daß dieser Extrakt zunächst mit Bleiacetat gereinigt und mit Glaubersalz entbleit wurde. Dann erfolgte die Ausschüttelung mit reichlichen Mengen Chloroform (insgesamt etwa das 4½fache der Oleanderblätter). Die Chloroformlösung wurde auf ein kleines Volumen im Vakuum eingedampft und das Oleandrin 1 mit Petroläther gefällt. 2. Wenn man das Filtrat von der Petrolätherfällung wieder konzentriert, so scheiden sich aus dem Rückstand nach längerem Stehen Kristalle aus, die ein Gemisch von Oleandrin 4 und Oleandrin 6 sind. Dieses Gemisch behandelt man mit Ätherweingeist, wobei Oleandrin 4 ungelöst bleibt, während Oleandrin 6 in Lösung geht. Das Oleandrin 4 wird aus Sprit in der Art umkristallisiert, daß man der heißen alkoholischen Lösung wenig Wasser bis zur beginnenden Trübung zusetzt. Beim Erkalten scheidet sich Oleandrin 4 in Täfelchen aus. Die ätherweingeistige Mutterlauge von Oleandrin 4 gibt einen Verdampfungsrückstand, der Krusten absetzt, die, nach Art des Oleandrins 4 aus Sprit umkristallisiert, feine Nädelchen bilden.“

In unserem Falle blieb nun an der Stelle des analytischen Ganges, wo das Oleandrin 4 ungelöst zurückbleiben sollte, kein Rückstand; ob dies auf zu geringe Substanzmengen oder auf Besonderheiten des Rohmaterials zurückzuführen ist, läßt sich vorläufig nicht sagen.

Das Böhringersche Oleandrin 4 macht den Eindruck eines wohldefinierten und von Oleandrin 6 verschiedenen Körpers. Der Fließpunkt liegt zwar dem des letzteren ganz nahe (224—225° im geschlossenen Röhrchen), auch die Farbenreaktionen sind dieselben, abweichend dagegen ist die Kristallisation (sechsseitige Blättchen) sowie die Zusammensetzung.

3.640 mg Sbst.: 2.65 mg H_2O, 9.30 mg CO_2; 4.38 mg Sbst.: 3.60 mg H_2O, 11.21 mg CO_2; 5.235 mg Sbst.: 4.15 mg H_2O, 13.365 mg CO_2, H = 8.08, 8.72, 8.87 %, C = 69.7, 69.47, 69.65 %.

Molekulargewicht nach Rast: 0.803 mg Sbst.: 3.589 mg Campher, Depression 16.5°; 0.501 mg Sbst.: 2.514 mg Campher, Depression 14.5°; M = 542.6.

Diese Werte würden den Formeln $C_{33}H_{46}O_8$ oder $C_{33}H_{48}O_8$ entsprechen.

Da die Annahme möglich war, daß die beiden Substanzen bloß durch einen Gehalt an Kristallwasser — oder — Alkohol unterschieden seien, wurden sie mehrere Stunden im indifferenten Gasstrom bei 100° getrocknet, doch ergab sich dabei kein merkbarer Gewichtsverlust.

Das Oleandrin 4 läßt sich durch Kochen mit Essigsäureanhydrid unter Zusatz von wasserfreiem Natriumacetat in ein Acetylprodukt überführen, das aus Essigester-Benzingemisch in Blättchen vom Fließpunkt 210° kristallisiert.

3.47 mg Sbst.: 2.62 mg H_2O, 8.475 mg CO_2; H = 8.47 %, C = 66.63 %.

Es scheinen 3 oder 4 Acetyle eingetreten zu sein, doch stimmt der Wasserstoffgehalt nicht; Substanzmangel verhinderte die Wiederholung der Analyse.

In den Mutterlaugen des von uns dargestellten Oleandrins 6 finden sich amorphe Substanzen, die ebenfalls die Reaktionen der Oleandrine zeigen; ganz ähnliche Körper bilden den Hauptbestandteil des Oleandrins 1 der Firma Böhringer; sie erscheinen, aus Chloroformlösung mit Petroläther gefällt, als gelbliches Pulver, beim Eindampfen der Lösung als gelbe, glasige Masse und zeigen eine lange Schmelzlinie (90—120°). Sie geben dieselben Farbenreaktionen wie die kristallisierten Glucoside und so wie diese keine Cholestolreaktion.

Somit sind in den Oleanderblättern mindestens drei Glucoside enthalten, zwei kristallisierte und ein amorphes, doch dürfte das letztere wahrscheinlich noch ein Gemisch sein.

Von sonstigen Stoffen wurden in den Oleanderblättern noch gefunden: Gerbstoffe, die in bekannter Weise mittels der Bleisalze abgetrennt wurden; sie gehören dem Protocatechutypus an, da sie bei der Kalischmelze Brenzcatechin liefern[6]).

Eisenchlorid gibt Grünfärbung, später dunkle Fällung; Kupferacetat: braungrüne Fällung; Bleiacetat: gelber Niederschlag; Ätzbaryt, Zinnchlorid, Bromwasser: gelbe Fällungen; Kaliumbichromat: braungrüne Fällung; Kochsalzgelatine: grauer Niederschlag.

Weiter wurde Traubenzucker nachgewiesen.

Nachweis durch die Darstellung des Glucosazons (Fp. 205°); eine Lösung, die pro 100 ccm 4.820 g Kupfer aus Fehlingscher Lösung reduzierte, drehte im 2-dm-Rohr 8° Ventzke (= 2.77 Kreisgrade nach rechts; sind x und y die in 100 ccm enthaltenen Menge von Glucose und Fructose, so ergibt sich aus obigen Daten $x = 2.702$ g, $y = -0.007$ g; aus dem geringen negativen Wert für y geht hervor, daß kein Fruchtzucker vorhanden ist.

Die vorhandenen Polysaccharide wurden nicht näher untersucht.

Die Mikroanalysen sind teils von Herrn Dr. O. Wintersteiner (Graz), teils von der Firma Feinchemie (Tübingen), die Mikromolekulargewichtsbestimmungen von Herrn Prof. K. Oettinger (Wien) ausgeführt worden, wofür wir besten Dank sagen.

Zu besonderem Danke sind wir verpflichtet Herrn Prof. Cavara, Direktor des Botan. Institutes in Neapel, für die Beschaffung des Rohmaterials und der Firma C. F. Böhringer & Söhne (Mannheim) für ihre freundliche Unterstützung mit Rat und Tat.

---

145. A. Heiduschka und C. Pyriki:

Beitrag zur Kenntnis von Myrosin und Sinigrin.

(Mitteilung aus dem Laboratorium für Lebensmittel- und Gärungschemie der Sächs. Technischen Hochschule, Dresden.)

Eingegangen am 1. Juli 1926.

Das Myrosin, das charakteristische Enzym der Cruciferen, auch in anderen nahe verwandten Pflanzenordnungen verbreitet, wurde von Bussy entdeckt und von Guignard näher erforscht.

---

[6]) Vgl. Pieszcek, Archiv d. Pharm. 228, 352 (1890).

Guignard[1]) isolierte Myrosin aus weißen Senfsamen unter Erhitzung des Auszuges auf 70°, um das überschüssige Eiweiß zu koagulieren. Da jedoch hierbei, wie wir beobachtet haben, die enzymatische Kraft herabgesetzt wird, modifizierten wir die Herstellungsmethode folgendermaßen:

Der gepulverte weiße Senf wurde 5 bis 6 Stunden in Wasser von 40° eingeteigt und dann unter Zusatz von etwas Wasser von 40° durch ein Tuch abgepreßt. Der gewonnene dickflüssige Saft wurde durch Faltenfilter filtriert und das ganz klare Filtrat mit dem doppelten Volumen Alkohol (90 Vol.%) unter Umrühren versetzt, wodurch das Myrosin gefällt wurde. Das Myrosin wurde abgesaugt, bei Zimmertemperatur getrocknet, pulverisiert, mit Äther ausgewaschen und wieder getrocknet.

Die Ausbeute nach der Originalmethode von Guignard betrug 14 g Myrosin aus 0.5 kg weißem Senf, nach unserer modifizierten Methode 40 g. Der Wirkungsgrad des ersteren Produktes war viel schwächer, wie Versuch 1 zeigte. (Siehe Tabelle 1.)

Bei der Herstellung von Sinigrin nach der modifizierten Bussyschen[2]) Methode, konnten wir trotz dreimaligen Versuchen Sinigrin nicht kristallisiert erhalten, wie es dort angegeben ist, sondern nur in einem konzentrierten Auszug. Der Auszug war dunkelbraun, schmeckte bitter und besaß einen malzigen Geruch. Beim Eindampfen hinterblieb ein sirupartiger Rückstand. Einige Tropfen von diesem Auszug, mit Wasser verdünnt, und mit etwas Myrosin versetzt, ergaben nach einiger Zeit eine starke Senfölentwicklung.

Von den erhaltenen Produkten wurde die Wirksamkeit unter verschiedenen Bedingungen und mit verschiedenen Mengen geprüft. Die Resultate befinden sich in der nachstehenden Tabelle. Als Maßstab wurde die sich entwickelnde Menge Senföl festgestellt, und zwar indem sie mit Wasserdampf abdestilliert und das Destillat in 96°/oigem Alkohol aufgefangen wurde. Hierin wurde die Bestimmung des Senföls nach dem Deutschen Arzneibuch V ausgeführt.

Nach den Tabellen ist, wie oben schon hervorgehoben, das nicht auf 70° erhitzte Enzym bedeutend wirksamer als das nach Guignard hergestellte. Die enzymatische Kraft des Myrosins, die bei 70° merklich geschwächt wird, verschwindet beim Erhitzen auf 85° vollständig.

Um zu einem möglichst reinen Produkt zu gelangen, wurde folgender Versuch angestellt:

30 g Rohmyrosin wurden mit etwa 600 ccm Wasser geschüttelt und das Filtrat mit 90°/oigem Alkohol gefällt, abfiltriert und getrocknet; dann noch dreimal ebenso behandelt. Die erhaltenen Fraktionen wurden auf ihre Wirksamkeit untersucht, sie sind nachstehend mit 1b, 2b, 3b und 4b bezeichnet, die verbliebenen unlöslichen Rückstände mit 1a, 2a, 3a, 4a, Fraktion 4b wurde außerdem noch dialysiert. Die Prüfungsergebnisse der Wirkung dieser Präparate auf Sinigrinauszug zeigt die Tabelle 3. Bei den Versuchen dieser Tabelle ließen wir 0.01 g Myrosin und 1 ccm Sinigrinauszug während 24 Stunden bei 18° aufeinander einwirken.

---

[1]) Green-Windisch „Die Enzyme", 1901, S. 155.
[2]) Green-Windisch „Die Enzyme", S. 150.

Tabelle 1.

Einwirkungszeit	1 ccm Sinigrinauszug wurde versetzt mit	Myrosin (nach Guignard) Entwickelte Senfölmenge in Milligramm	Myrosin (Modifiziert. Methode) Entwickelte Senfölmenge in Milligramm
48 Std.	0.05 g Myrosin	8.72	19.33
	0.10 g "	15.56	19.50
	0.20 g "	17.74	22.10
	0.30 g "	23.29	24.78
24 Std.	0.05 g Myrosin	7.83	18.39
	0.10 g "	15.41	19.58
	0.20 g "	19.82	21.82
	0.30 g "	24.28	24 29
15 Std.	0 05 g Myrosin	5.95	18.39
	0.10 g "	13.23	19.97
	0.20 g "	16.40	20.20
	0.30 g "	18.00	21.59
4 Std.	0.05 g Myrosin	1.83	11.65
	0.10 g "	3.37	14.22
	0.20 g "	7.19	17.15
	0.30 g "	10.21	19.82

Tabelle 2.

Einwirkungszeit	0.10 g Myrosin wurden versetzt mit:	Myrosin (nach Guignard) Entwickelte Senfölmenge in Milligramm	Myrosin (Modifiziert. Methode) Entwickelte Senfölmenge in Milligramm
24 Std.	0.5 ccm Sinigrinauszug	7.90	9.42
	1.0 ccm "	16.21	19.82
	2.0 ccm "	20.00	25.23
	3.0 ccm "	24.48	36.33

Tabelle 3.

Bezeichnung des Enzymes	Entwickelte Senfölmenge in Milligramm	Aussehen des Enzymes
Ursprüngliches Enzym	11 59	gelblichbräunlich
1a	7.38	gelbbraun
1b	—	gelblich
2a	2.43	gelblichbräunlich
2b	16.27	weißgelblich
3a	2.01	gelblichbräunlich
3b	17.12	weiß
4a	—	weißgelblich
4b	18.64	weiß

Aus der Tabelle ersieht man, daß durch die Fällungsreinigung eine merkliche Erhöhung der enzymatischen Kraft stattgefunden hat, wogegen die unlöslichen Rückstände nur eine ganz schwache Wirkung besaßen.

Das 4b-Präparat wurde elementaranalytisch untersucht. Die Resultate sind folgende:

0.1052 g Sbst. gaben 0.1609 g CO_2, 0.0571 g H_2O, 0.0043 g Asche = 41.73%, C, 6.07% H, 4.09% Asche. — 0.1515 g Sbst. gaben 0.0277 g $BaSO_4$ = 2.51% S. — 0.1632 g Sbst. gaben 0.0068 g $Mg_2P_2O_7$ = 1.16% P. — 0.2000 g Sbst. verbrauchten 20.45 ccm $n/_{10}$ H_2SO_4 = 14.35% N.

Auf aschefreie Substanz berechnet:

43.52% C, 6.33% H, 2.62% S, 1.21% P, 14.96% N.

Wie die Analyse zeigt, enthält die Substanz noch einen mineralischen Rückstand von 4.09% trotz des Dialysierens. Eine Reinigung wurde aber doch erzielt, denn in dem Rohmyrosin waren 14.18% mineralische Bestandteile. Das gereinigte Präparat enthält Schwefel und Phosphor, und zwar etwa 2 Teile Schwefel und 1 Teil Phosphor, vorausgesetzt, daß es sich um ein einheitliches Material handelt.

Myronsaures Kalium kommt in schwarzen Senfsamen in größerer Menge vor. Nach Literaturangaben[3]) enthalten die schwarzen Senfsamen 0.6—5.0% Sinigrin. Die Menge des daraus entstehenden Senföls wird zu 0.3—1.0% angegeben, während Rübsen und Brassicasamen 0.032—0.154%, in entfettetem Zustande 0.23—0.79% Senföl liefern.

Viele Rübenarten und Wurzeln, wie z. B. Meerrettich, enthalten ebenfalls Senföl. In einigen davon haben wir den Gehalt davon festgestellt, und untersucht, ob dieselben noch unzersetztes Sinigrin und wirksames Myrosin besitzen. Zu diesem Zwecke wurden Bestimmungen des flüchtigen Senföles in den ursprünglichen Rüben und Wurzeln nach Zusatz von Sinigrin oder Myrosin sofort und nach 24 Stunden ausgeführt. Dann wurde eine größere Menge des zerriebenen Materials mit Wasserdampf destilliert und das Destillat in einer Vorlage mit 20 ccm Alkohol aufgefangen und in diesem Destillat nach der früher angeführten Methode das Senföl bestimmt.

Die Untersuchung von Runkelrüben zeigte, daß diese keine Spur von Senföl, ebensowenig von Sinigrin oder Myrosin enthalten.

Die Resultate zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 4.

Stoppelrüben. — Brassica Rapa esculenta Koch.

Versuche		Wassergehalt %	Senfölmenge in Milligramm aus 100 g Rüben			
			Ursprüngliche Rüben sofort destilliert	Ursprüngliche Rüben m Wass gemischt u nach 15 Std destilliert	Rüben + 0 2 g Myrosin nach 15 Std. destilliert	Rüben + 4 ccm Sinigrinauszug nach 15 Stunden destilliert
Probe 1	Versuch I	86.49	6.94	8.12	—	—
	Versuch II		6.94	6.94	—	—
Probe 2	Versuch I	87.57	7.48	6.69	—	—
	Versuch II		6.73	6.20	—	—
Probe 3	Versuch I	87.63	7.63	7.20	8.01	150.66
	Versuch II		7.63	7.05	7.22	130.83

[3]) König. Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, 4. Auflage, B II, S. 92.

Tabelle 5.
Kohlrüben. — Brassica Napus esculenta D. C.

Versuche		Wassergehalt %	Senfölmenge in Milligramm aus 100 g Rüben			
			Ursprüngliche Rüben sofort destilliert	Ursprüngliche Rüben m. Wass gemischt u. nach 15 Std. destilliert	Rüben + 0.2 g Myrosin nach 15 Std. destilliert	Rüben + 1 ccm Sinigrinauszug nach 15 Stunden destilliert
Probe 1	Versuch I	90.99	2.23	3.01	3.35	23.99
	Versuch II		2.53	3.15	3.50	24.82
Probe 2	Versuch I	86.10	7.14	6.95	--	—
	Versuch II		7.63	7.21	—	--
Probe 3	Versuch I	89.28	4.26	4.71	—	—
	Versuch II		4.71	5.02	—	—

Tabelle 6.
Meerrettich. — Cochlearia Armoracia L.

Versuche		Wassergehalt %	Senfölmenge in Milligramm aus 100 g Meerrettich			
			Ursprünglicher Meerrettich sofort destilliert	Urspr. Meerrettich m. Wass gemischt u nach 15 Std. destilliert	Meerrettich + 0.2 g Myrosin n. 15 Std destilliert	Meerrettich + 4 ccm Sinigrinauszug nach 15 Std destilliert
Probe 1	Versuch I	73.23	158.94	130.00	130.80	350.68
	Versuch II		128.25	125.00	140.00	375.15
Probe 2	Versuch I	65.50	335.00	340.65	—	—
	Versuch II		299.50	289.92	—	—
Probe 3	Versuch I	68.30	205.62	209.09	—	—
	Versuch II		212.21	204.95	—	—

Tabelle 7.
Schwarzrettich. — Raphanus sativus L., v. niger D. C.

Versuche		Wassergehalt %	Senfölmenge in Milligramm aus 100 g Meerrettich			
			Ursprünglicher Rettich sofort destilliert	Urspr. Rettich mit Wasser gemischt u. nach 15 Std. destilliert	Rettich + 0.2 g Myrosin nach 15 Std. destilliert	Rettich + 1 ccm Sinigrinauszug nach 15 Stunden destilliert
Probe 1	Versuch I	91.07	19.62	18.56	18.95	40.02
	Versuch II		18 36	18.93	18.25	38.55
Probe 2	Versuch I	90.82	24.53	24.94	—	—
	Versuch II		22.92	23.21	—	—
Probe 3	Versuch I	89.57	21.64	22 04	—	—
	Versuch II		19.98	18.38	—	—

Tabelle 8.

Bierrettich. — Raphanus sativus L., v. alba D. C.

	Versuche	Wassergehalt %	Senfölmenge in Milligramm aus 100 g Meerrettich			
			Ursprünglicher Rettich sofort destilliert	Urspr. Rettich mit Wasser gemischt u. nach 15 Std. destilliert	Rettich + 0.2 g Myrosin nach 15 Std. destilliert	Rettich + 1 ccm Sinigrinauszug nach 15 Stunden destilliert
Probe 1	Versuch I	85.20	15.26	13.19	14.98	32.62
	Versuch II		16.00	15.61	15.56	35.06
Probe 2	Versuch I	87.15	22.15	20.96	—	—
	Versuch II		20.06	18.91	—	—
Probe 3	Versuch I	85.90	12.29	13.68	—	—
	Versuch II		13.08	13.94	—	—

Aus den Tabellen kann man ersehen, daß den größten Gehalt an Senföl die Meerrettiche, den niedrigsten die Kohlrüben aufweisen. Der Gehalt an Senföl in ein und demselben Material ist verschieden. Durch Zusatz von Myrosin fand keine Vermehrung von Senföl statt, was für die Abwesenheit von unzersetztem Sinigrin spricht. Dies geht daraus hervor, daß die gewonnenen Senfölmengen sowohl bei der sofortigen Destillation, als auch nach 24stündigem Stehenlassen dieselben sind. Durch Zusatz von Sinigrinauszug zu dem Material tritt sofort eine starke Vermehrung des Senföls auf. Ein Zeichen dafür, daß diese Pflanzenteile noch Myrosin mit guter Aktivität enthalten.

---

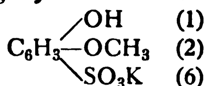
146. E. Rupp und A. v. Brixen: Zur Kenntnis pharmazeutischer Guajakol-Präparate.

(Aus dem Pharmazeutischen Universitätsinstitut Breslau.)

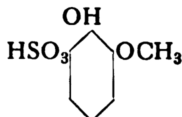
Eingegangen am 2. September 1926.

I. Kalium sulfoguajacolicum.

Im Ergänzungsbuch IV zum Deutschen Arzneibuch ist dem Artikel „Kalium sulfoguajacolicum" die Formel



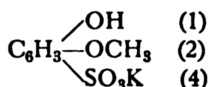
beigestellt. Hiernach müßte das medizinisch verwertete Präparat das einheitliche neutrale Kaliumsalz der vizinalen Guajakolsulfosäure

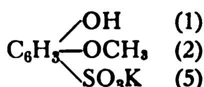


sein. Nach einer 20 Jahre zurückliegenden Untersuchung von A. Rising[1]) ist diese Guajakolsulfosäure in den üblichen Handels-

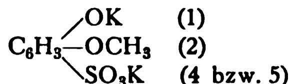
[1]) Berl. Ber. 39, 3685 (1906).

präparaten (Thiokol, usw.) überhaupt nicht enthalten; sie bestehen vielmehr in der Hauptsache aus dem neutralen Salze der 4- und der 5-Guajakolsulfosäure,





neben einem Gehalt an basischen Salzen derselben Sulfosäuren, d. h. Salzen, in denen teilweise auch das Wasserstoffatom der freien Hydroxylgruppen durch Kalium ersetzt ist:



Dies gab uns Veranlassung, die Zusammensetzung der gegenwärtigen Haupt-Handelsmarken von Kalium sulfoguajacolicum[2]) zu prüfen. Dabei zeigte sich, daß die Angaben Risings nach wie vor zu Recht bestehen. Des weiteren wurde versucht, auch das quantitative Verhältnis beider Sulfosäuren und den Gehalt an basischen Salzen zu ermitteln.

Die Literatur enthält folgende Erkennungszeichen für 4- und 5-Guajakolsulfosäure, bzw. deren Kaliumsalze:

4-guajakolsulfosaures Kal.	5-guajakolsulfosaures Kal.
Wasserfreie Prismen.	Nadeln mit 2 H_2O.
Löslichkeit 13.6 in 100.	Löslichkeit 65.8 in 100.
Fast unlöslich in Alkohol.	In heißem Alkohol ziemlich löslich.
Basisches Salz sehr leicht löslich in Wasser.	
Salpetersäure gibt krist. Fällung von Dinitroguajakol.	Mit Salpetersäure klar bleibend.
Mit Bleiazetat Fällung.	Mit Bleiazetat keine Fällung.
Mit Bleiessig Fällung.	Mit Bleiessig Fällung.
Mit $FeCl_3$ rein blau.	Mit $FeCl_3$ violett.
Mit ammon. $CaCl_2$ Fällung.	Mit ammon. $CaCl_2$ klar.

Zur Trennung des 4- und 5-Sulfonats in „Kalium sulfoguajacolicum" bewährte sich uns statt der im Schrifttum empfohlenen Extraktion mit starkem Alkohol besser folgende fraktionierte Kristallisation:

20 g Thiokol werden in siedendem Wasser gelöst, das Kaltkristallisat gesammelt, die Mutterlauge etwas eingedampft und wieder kalt gestellt. Es resultierten so fünf einheitliche Kristallisationen monokliner, stark lichtbrechender Platten (Prismen), die je mit etwas Wasser und hierauf mit 90%igem Alkohol abgespült wurden. Die alkalisch reagierende Endmutterlauge wird mit $n/_{10}$ Salzsäure (und Lackmuspapier) neutralisiert, zur Trockene verdampft und mit viel heißem Alkohol (90%ig) ausgezogen, wobei das durch Neutralisation

---

[2]) Als Kurzausdruck dient nachstehend (ohne speziellen Bezug auf die Marke Roche) die Bezeichnung „Thiokol".

der leichtest löslichen basischen Salze gebildete Chlorkalium zurückbleibt. Das aus dem erkalteten Alkohol gewonnene Kristallisat bestand aus drusig gruppierten Kristallnadeln.

Prismen-Salz:

Ber.: K-Salz der 4-Sulfosäure: K = 16.15%; H_2O = 0%.
Gef.: K[3]) = 16.1 %; H_2O[4]) = 0%.

Löslichkeit in Wasser 13.2%.
Soll für K-Salz der 4-Sulfosäure 13.6%.

Wässerige Lösung gibt mit Bleiazetat reichlich kristallinen Niederschlag.
Wässerige Lösung gibt mit $CaCl_2 + NH_3$ reichlich kristallinen Niederschlag.
Wässerige Lösung gibt auf Objektträger mit Salpetersäure (1.4) Nadeln von Dinitroguajakol.
Wässerige Lösung gibt mit 1 Tropfen $FeCl_3$ Blaufärbung.

Nadel-Salz:

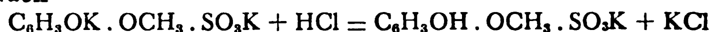
Ber.: K-Salz der 5-Sulfosäure + $2H_2O$: K = 14 %; H_2O = 12.9%.
Gef.: K = 13.95%; H_2O = 12.6%.

Löslichkeit in Wasser sehr groß.
Soll für K-Salz der 5-Sulfosäure 65.8.

Wässerige Lösung gibt nur mit Bleiessig einen Niederschlag.
Wässerige Lösung gibt mit Eisenchlorid violettstichige Färbung.

Diese Monokaliumsalze reagieren gegen Lackmus ganz schwach sauer, gegen Methylorange neutral. Versetzt man deren Lösung 0.1 = 10 mit je einem Tropfen $n/_{10}$ Salzsäure und Methylorange, so erfolgt Sauerumschlag. *Methylorange ist also ein geeigneter Indikator zur Bestimmung des Gehaltes an basischem Dikaliumsalz.*

Nach



$$C_6H_3OK \,.\, OCH_3 \,.\, SO_3K + HCl = C_6H_3OH \,.\, OCH_3 \,.\, SO_3K + KCl$$

entsprechen 316.34 g Dikaliumsalz einem Mol. Salzsäure. 1 g des untersuchten Präparates erforderte 2.85 ccm $n/_{10}$ HCl, es enthielt somit 9.03% *basisches Dikaliumsalz.*

Aus dem Gesamtwassergehalt des Ausgangspräparates von 2.91% ließ sich nun weiter der Gehalt an neutralem, zwei Mol. Kristallwasser enthaltendem Kaliumsalz der 5-Sulfosäure ermitteln.

Auf die oben durch Titration gefundenen 9.8 g basisches Salz entfallen von der angegebenen Wassermenge 1.12 g. Mithin bleiben für das primäre Kaliumsalz der 5-Sulfosäure von dem Gesamtwasser 1.79 g. Diesen 1.79 g Wasser entsprechen 13.82 g primäres Kaliumsalz der 5-Sulfosäure. Zieht man in Betracht, daß durch die fraktionierte Kristallisation ca. 75% primäres Kaliumsalz der 4-Sulfosäure abgeschieden wurden, so ergibt sich für das angewandte Thiokol folgende Zusammensetzung:

ca. 75 g primäres Kaliumsalz der 4-Sulfosäure
9.02 g basisches Salz (+ $2H_2O$)
14.60 g primäres Kaliumsalz der 5-Sulfosäure (+ $2H_2O$)
98.62 g.

---

[3]) Durch Veraschen und Abrauchen zu Sulfat ermittelt.
[4]) Durch Trocknen bei 110° C ermittelt.

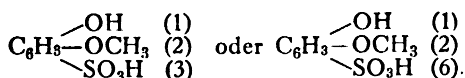
Einen weiteren Beleg, daß dieser Zusammensetzungsbefund der Wirklichkeit sehr nahe kommt, liefert die Übereinstimmung des experimentell gefundenen mit dem aus obigen Einzelkomponenten errechneten Kaliumgehalt.

Ber.: 16.59%.
Gef.: 15.91%.

Anschließend wurde eine neuerdings in den Handel kommende Marke Kalium sulfoguajacolicum, „extra leicht löslich", untersucht. Äußerlich unterschied sie sich kaum von den üblichen Marken. Das Präparat reagiert aber ausgesprochen alkalisch. 1 g hiervon erforderte 5.1 ccm $n/_{10}$ HCl bis zum Methylorangeumschlag. Das entspricht 16.13% Dikaliumsalz. Die Löslichkeit betrug 24.56% gegenüber 13.1% der gewöhnlichen Präparate. — *Die Wasserlöslichkeitssteigerung dieser Handelsmarke ist also durch einen höheren Gehalt an basischem Dikaliumsalz verursacht. Als Normalware, die neutral oder höchstens schwach alkalisch auf Lackmuspapier reagieren soll, können diese „extra leicht löslichen" Sorten nicht bezeichnet werden.*

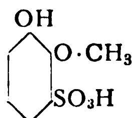
Angefügt sei, daß sich durch die Bestimmung des Kaliumgehaltes die Menge basischen Salzes nicht zu ergeben braucht, da das Mehr an Kalium durch ein fast ebenso großes Plus an Kristallwasser aufgewogen wird (K—H = 38; $2H_2O$ = 36).

Durch längeres Erhitzen wässeriger Thiokollösungen auf ca. 130° erhält man nach *Rising* (l. c.) als einheitliches Umlagerungsprodukt der 4- und 5-Sulfonate das feinnadelig kristallisierende Kaliumsalz einer Guajakolsulfosäure, der *Rising* (l. c.) die Konstitution einer Vizinalform zuschreibt:



Deren Kaliumsalz ist dadurch ausgezeichnet, daß es durch Eisenchlorid nicht blau oder violett, sondern grün gefärbt wird, und daß es mit Diazolösung nicht kuppelbar ist. —Alle Angaben *Risings* ließen sich durch Versuche, die wir mit derzeitigen Handelspräparaten ausführten, vollauf bestätigen.

Ob in diesem einheitlichen, gut kristallisierenden Umlagerungsprodukt das Kaliumsalz der 3- oder 6-Sulfosäure vorliegt, soll noch näher untersucht werden. Das Nichtkuppeln mit Diazolösungen macht es wahrscheinlich, daß es sich um 3-Sulfosäure



handelt (sterische Hinderung). — Erst in diesem Produkt, nicht in den direkten Guajakolsulfierungsprodukten, liegt also ein Vizinal-Guajakolsulfonat vor, das der hinfälligen Forderung des Ergänzungsbuches IV entspräche.

Nachsatz: Im nunmehr vorliegenden Entwurf zum DAB. 6 ist Kalium sulfoguajacolicum als Gemisch von 4- und 5-Sulfonat



bezeichnet, dessen wässerige Lösung Lackmuspapier „schwach bläut". Da genannte Sulfonate Lackmuspapier eher röten als bläuen, ist also stillschweigend ein geringer Gehalt an basischem Salz zugelassen. — Dessen quantitative Begrenzung würde sich nach Obigem sehr einfach gestaltet haben.

II. Zur Herstellung zuckerhaltiger Thiokollösungen.

Nach Vorbild von Sirolin „Roche" sind mit Pomeranzenextrakt gewürzte Sulfoguajakolsirupe zu einer vielgebrauchten pharmazeutischen Zubereitung geworden. Dazu ist dem Praktiker wohlbekannt, daß diese Präparate beim Lagern unter Umständen kristalline Abscheidungen zeigen, die, wie besonders hervorgehoben sei, eine erhebliche Schwächung an wirksamer Substanz bedeuten.

Erfahrungsgemäß macht sich die Erscheinung besonders dann bemerkbar, wenn der thiokolhaltige Sirup höherer Temperatur ausgesetzt wurde. Daher drängt z. B. die Vorschrift ostdeutscher Apotheker für „Guakalin"[5]), auf das Innehalten einer Temperatur von unterhalb 50° bei Lösung des guajakolsulfosauren Kaliums (7%) in Zuckersaft. Hierzu gibt die Vorschrift von 1916 die Begründung: „Die Temperatur des Saftes darf 50% nicht übersteigen, da sich andernfalls ein schwerlösliches Salz bildet, welches auskristallisiert."

Die Natur und tiefere Ursache der Abscheidung sind bislang ungeklärt. Sie erhellten aus Selbstbereitungen, wobei das Thiokol teils in 45° warmem Sirup gelöst, teils drei Minuten damit aufgekocht wurde. Nach Erkalten erfolgte sodann die Aromatisierung mit vorgeschriebenem 2.5%igen Pomeranzenfluidextrakt.

Befunde: 1. Das siedend heiß bereitete Guakalin zeigte bereits nach zwei Tagen reichliche Kristallsandabscheidung. Der Gehalt an Thiokol war um 2% zurückgegangen[6]).

2. Die nur auf 45° erwärmte Zubereitung blieb lange Zeit klar. Nach etwa 6—8wöchigem Stehen bei Zimmertemperatur traten glitzernde Kristallflitterchen auf.

3. Nicht aromatisierter Thiokolsirup blieb ausscheidungsfrei, einerlei, ob auf 50° oder kurze Zeit auf 100° erhitzt wurde. — Unsere Aufmerksamkeit war damit auf das zum Aromatisieren verwandte Pomeranzenfluidextrakt hingelenkt. Zuvor berichten wir noch über die Natur der gesammelten und gewaschenen Kristallabscheidungen: Aussehen rein weiß, geruchlos. Auf Lackmus neutral bis schwach sauer reagierend.

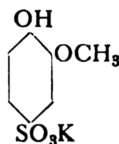
---

[5]) Vorschriften zur Herstellung Pharm. Spezialitäten. Herausgegeben vom Syndikat Deutscher Spezialitäten-Unternehmen (1916 und 1921).

[6]) Zur kolorimetrischen Bestimmung siehe nachfolgendes Kapitel.

Bei 110° kein Wasser abgebend. Kaliumgehalt 15.95%, hieraus berechneter Gehalt an $C_6H_3 . OH . OCH_3 . SO_3K$ 99.06%, jodometrischer Kontrollwert 98.92%[7]). Wasserlöslichkeit 13.45%.

Die Ausscheidungen bestehen somit aus nahezu chemisch reinem guajacol-4-sulfosaurem Kalium.



Bleiazetat und ammoniakalische Kalziumchloridlösung lieferten die charakteristischen Niederschlagserscheinungen. Auf Eisenchloridzusatz trat Blaufärbung auf. In einer Mischung von zwei Tropfen der 10%igen wässerigen Lösung mit einigen Tropfen Salpetersäure (1.4) traten alsbald mikroskopisch feine, goldgelbe Nadeln von Dinitroguajakol auf.

III. Geeignete und ungeeignete Pomeranzenfluidextrakte.

Nach gemachter Feststellung, daß extraktlose Sirupe frei von Thiokolausscheidungen blieben, wurde zunächst geprüft, ob Pomeranzeninhaltsstoffe, wie Hesperidin, Hesperinsäure, tannoide oder pektöse Stoffe Ursache der mißlichen Erscheinung sind. Dies war nicht der Fall. Mit kleinen Zusätzen von Tannin, Gummi u. dgl. versehene Thiokol-Zuckerlösungen blieben wochenlang klar. Schwach basische Zusätze wie Kalkwasser bewirkten in den vorschriftsmäßig gewürzten und aufgekochten Thiokolsirupen eher eine erhöhte als verminderte Haltbarkeit. Man ging hierauf zur Untersuchung der Pomeranzenfluidextrakte des Handels, deren Besonderheiten und deren mutmaßliche Bereitungsweise über. Die Befunde und Ergebnisse waren überraschend.

1. Es kursieren teils stark, teils schwach alkoholische, teils nur ganz schwach saure, teils stark gesäuerte Extrakte. — Eine Einheitlichkeit der Bereitungsweise fehlte vollkommen.

2. Konsistenz, Würzigkeit und Trockensubstanz der Extrakte waren höchst verschieden. Durch einfache Geruchs- und Geschmacksprüfung offenbarte sich z. T. eine Minderwertigkeit, bei der man über die Absatzfähigkeit betreffender Fabrikate staunt.

3. Ganz und gar untauglich und zu verwerfen sind mit Säurezusatz bereitete Extrakte. Je größer der letztere, um so mehr neigen die hiermit bereiteten Thiokolsirupe zur Ausscheidung von guajakol-4-sulfosaurem Kalium. — Durch den Säuregehalt wird das in allen Thiokolpräparaten enthaltene sehr leicht lösliche basische Dikalium-

[7]) Nach E. Rupp, Archiv d. Pharm. 256, 192.

salz mehr oder minder zu schwerer löslichem, neutralem Kaliumsalz abgestumpft und dessen Löslichkeitsgrenze — zumal in 7% Thiokol enthaltenden Sirupen — u. U. überschritten.

Zum Beleg des Gesagten seien die Erfahrungen an zwei Pomeranzenfluidextrakten des Handels (H und CL) und an zwei nach Vorschrift des Ergänzungsbuches IV (EB), sowie obengenannten Manuals (OA) selbstbereiteten Extrakten angefügt.

	Selbstbereitung OA	Selbstbereitung EB	Handelsmarke H	Handelsmarke CL
Geruch	stark n C.Aur.	stark n. C.Aur.	brenzlig	n. Cort. Aur.
Geschmack	bitteraromat.	bitteraromat.	bitter u. sauer	bitter, etwas säuerlich
Trockenrückstand	23.2 %	15.56 %	42.5 %	32.03 %
Asche	0.6 %	1.33 %	1.7 % rostgelb	1.5 %
Löslichkeit in Wasser	nicht klar löslich	starke Ausfällung	klar	klar
in Sirup	klar	klar in kleiner Menge	klar	klar
in Spiritus	wenig	klar	unlöslich	wenig
Alkohol-Gehalt	36.88 %V.	60.12 %	31.7 %	40.5 %
n/10 NaOH für 100 ccm	1.4 ccm	0.81 ccm	7.13 ccm!	2.85 ccm
Viskosität[8])	136 Tropfen	123 Tropfen	67 Tropfen	130 Tropfen

Das Handelspräparat H ist in jeder Beziehung unqualifizierbar. Der lediglich brenzlige Geruch deutet auf Überhitzung. Die abnorme Viskosität und Trockensubstanzmenge spiegelt sich wieder in einer schleimig dicklichen Konsistenz des Präparates und deutet auf einen ungewöhnlichen Gehalt an kohlenhydratischen Ballaststoffen aus Schalenparenchym, die der niedrige Alkoholzusatz nicht zurückzuhalten vermag. Ganz unnatürlich ist die hohe Azidität, wobei noch zu bemerken, daß der Säurezusatz z. T. aus Ameisensäure (als Konservierungsmittel?) bestand. Aus dem Wasserdampfdestillat des Extraktes waren durch die Sublimatprobe wägbare Kalomelmengen abscheidbar.

Mit diesem sauren Extrakt waren sedimentfrei bleibende 7%ige Thiokolsirupe überhaupt nicht zu gewinnen.

Die Handelsmarke CL mit nur wenig übernormalem Säuregehalt lieferte würzig schmeckende Sirupe, die, bei 50° und 100° bereitet, klar blieben. Dieses Extrakt ist demnach ein gediegenes und wohlgeeignetes Präparat.

[8]) In Englers Viskosimeter; Tropfenzahl in 1 Min. bei 20°.

Mit den üblichen 2.5% selbstbereiteten Pomeranzenextrakts EB gewürzter Thiokolsirup war trübschleierig und filtrationsbedürftig. Direkt klar war der Sirup nur bei Verminderung des Extraktzusatzes auf etwa 1%. Das erklärt sich durch den hohen Gehalt an Alkohol (60%) und entsprechenden Mehrgehalt an ätherischem Öl und nicht wasserlöslichen Auszugsstoffen. Bei Würzung von Thiokolsirupen mit diesem hocharomatischen EB-Pomeranzenextrakt beschränkt man sich also zweckmäßigerweise auf einen 1%igen Zusatz.

Es ist nicht nur nutzlos, dem Sirup einen Überschuß an Extraktstoffen einzuverleiben, der nachher wieder herausgeklärt werden muß, sondern es wird dadurch auch die Thiokollöslichkeit herabgesetzt. Ein mit 2.5% EB-Extrakt gewürzter und auf 100° C. erhitzter Thiokolsirup (7%) zeigte nach kurzer Zeit Kristallabscheidung. Die Aurantia-Extraktivstoffe — darunter besonders das ätherische Öl — sind wohl alkaliempfindlich. Beim Überhitzen wird also basisches Guajakolsulfonat abgestumpft und ähnlich wie durch Sauerextrakt Monokaliumsulfonat ausgeschieden.

Im Pomeranzenextrakt OA entspricht dem schwächeren Alkoholgehalt ein geringerer Gehalt an ätherischem Öl u. dgl., daher trübt es sich mit Wasser, löst sich aber in Sirup 2.5%ig klar auf. Die betreffende Manualvorschrift kann deshalb als ein geschickter Ausweg zur Herstellung eines speziell für Thiokolsirupe geeigneten Pomeranzenextraktes bezeichnet werden. Damit bereiteter Thiokolsirup (Thiokol 7%, Extrakt 2.5%) war klar und blieb dauernd abscheidungsfrei, einerlei, ob die Lösungstemperatur von 50° eingehalten oder überschritten wurde.

„Sirolin Roche", das Nachahmungsvorbild aller Sulfoguajakolsirupe, enthält 6.5%, nicht 7% Thiokol. Hierin scheint uns eine weise und empfehlenswerte Beschränkung zu liegen. 7%ige Sirupe liegen an der Labilitätsgrenze. Die Verschiedenheit der Handels-Pomeranzenextrakte ist der Ausdruck empirischen Tastens nach Abhilfe.

Neues Perkolator-Modell: Wie bekannt, stellen die „Glaswerke Schott u. Gen. in Jena" seit einigen Jahren poröse Sinterglas-Platten her, die sich in allerlei Filtergeräte für analytische und präparative Zwecke einschmelzen lassen. Bei Herstellung obiger Fluidextrakte wurde zur Erprobung dieses neuartige Material als Sieb- und Watte-Ersatz benutzt. Die vom Schottwerk nach unserer Zeichnung angefertigte und freundlichst überlassene Vorrichtung besteht aus einer ca. 10 cm weiten und 15 cm langen Glasröhre, die gleich einem walzenförmigen Scheidetrichter sich unten zu einer kurzen 6—8 mm weiten Hahnröhre verengt. Dicht über der Verengungsstelle ist die 3 mm dicke Sinterplatte (weitporige Sorte) eingeschmolzen. Das vorschriftsmäßig durchfeuchtete Grobpulver wurde direkt auf die Sinterplatte gepackt und l. a. weiterbehandelt. Als Perkolatordeckel diente die übliche Stülpflasche mit Auszugsflüssigkeit. Das Perkolat tropfte blank ab. Die durch den Hahn beliebig regulierbare Tropfgeschwindigkeit war weit

größer als benötigt wurde. Die Reinigung nach Gebrauch erzielt man äußerst glatt durch Gegenstrom-Spülung von der Hahnseite aus. — Das Gerät erwies sich daher als recht zweckmäßig und einfach zu handhaben. In Konusform ausgeführt, faßt der Perkolator bis zu 1 kg Auszugsgut. Als Lose-Einsatz werden die Sinterscheiben bis zu 10 cm Durchmesser mit dicht anliegendem Schliffrand hergestellt.

In Erwägung des Umstandes, daß die Untadeligkeit eines Thiokolsirups ganz wesentlich von der Qualität des verwendeten Pomeranzenextraktes abhängt, kann dessen so einfache Selbstbereitung nur angelegentlichst empfohlen werden.

IV. Kolorimetrische Gehaltsbestimmung von Thiokolsirupen u. dgl.

Die übliche Bestimmung von Alkalisulfonaten durch Veraschung und Wägung des hinterbleibenden Alkalisulfats blieb bei der Suche nach einer Wertung für Thiokolzubereitungen vornweg außer Betracht. Sie ist höchst umständlich und ein geringer Schutz gegen Präparate, die durch Kaliumsulfatzusatz analysenfest frisiert sind.

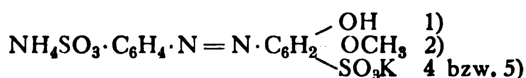
Auch eine Isolierung des Thiokols zur jod-merkurimetrischen Bestimmung[9]) schien zu umständlich. Dagegen war zu erwarten, daß in einem bis zur annähernden Farblosigkeit verdünnten Sirup der Thiokolgehalt durch eine besonders empfindliche Farbreaktion kolorimetrisch faßbar ist. Hierzu lag nahe die Kuppelung des phenolischen Thiokols zu Oxyazofarbstoffen mit diazotierten Aminen oder vielmehr mit sulfierten Diazolösungen, die doppelt sulfierte und daher leicht in Wasser lösliche Azofarbstoffe liefern mußten.

Diese Voraussetzungen bestätigten sich, und zugleich erwies sich das einfachste sulfierte Amin, die überall vorhandene *p*-Sulfanilsäure, bzw. das „Ehrlichsche Diazoreagens", als die zweckmäßigste Kuppelungsbase. Die *β*-Naphthylamin-6,8-Disulfosäure (Amido-G-Säure) liefert zwar einen leicht löslichen Farbstoff von noch tieferem Rot, ist aber eine nur selten vorhandene Substanz. Die hergestellten Kombinationen mit Phenylendiamin, *o*- und *p*-Toluidin, *m*-Xylidin erwiesen sich teils durch ihre geringere Wasserlöslichkeit, teils durch ihr stark braunstichiges Rot als weniger geeignet.

Zur Darstellung der gut kristallisierenden Azokörper wurden die Amine in salzsaurer Lösung mit Natriumnitrit diazotiert, dann mit der Thiokollösung versetzt und ammoniakalisch gemacht. Aus den tieffarbigen Lösungen schieden sich dann teils beim Stehen nach Erwärmen, teils beim Aussalzen die Azokörper aus. Sie sind aus heißem Wasser umlösbar. Die Diazotierung der Sulfanilsäure wurde durch Salpetrigsäuregas (aus $As_2O_3 + HNO_3$) ausgeführt, da sich der

[9]) Jetzt zur Titration von Kalium sulfoguajacolicum im DAB. 6 aufgenommen.

äußerst leicht lösliche Farbstoff aus dem so gewonnenen salzfreien Reaktionsgemisch am leichtesten isolieren ließ. Einzelheiten hierzu erübrigen sich, da für vorliegenden Zweck die Trockenausbringung bedeutungslos ist. Wesentlich war jedoch die Ermittelung, ob die Thiokolkomponenten (Guajakol-4- und 5-Sulfonat) gleich leicht kuppeln und die Farbtöne beider Azokörper.



annähernd übereinstimmen.

Um Sonderlösungen zu vermeiden, wurde die Probung den im Arzneibuch enthaltenen Reagenskonzentrationen zur Diazoreaktion in Harn angepaßt:

1. 0.5 g fein zerriebene Sulfanilsäure kalt[10]) gelöst in 5 g Salzsäure und Wasser ad 100 ccm.

2. 0.5 g Natriumnitrit ad 100 ccm in Wasser gelöst.

Dazu kommt als kolorimetrischer Standard

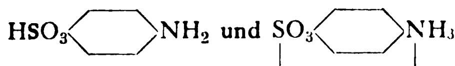
3. Thiokollösung: 0.1 g in 100 ccm Wasser.

Die günstigsten in gleich starken Thiokollösungen gleich intensive Farbtöne liefernden Kombinationsbedingungen waren folgende: 10 ccm Sulfanilsäure, 5 ccm Natriumnitrit und 5 ccm Wasser werden gemischt und zur Diazotierung 15 Min. sich selbst überlassen. Hierauf fügt man die bis 5 mg enthaltende Thiokollösung hinzu, versetzt mit 2 ccm 10%igem Ammoniak und füllt die gleich weiten Versuchsröhren mit Wasser auf gleiche Schichthöhe an.

Der zur Kuppelung in alkalischer Lösung dienende Salmiakgeist muß empyreumafrei sein, d. h. eine wie oben bereitete Diazollösung darf sich auf Ammoniakzusatz nicht rötlich färben. (Technische Ammoniaksorten hielten diese Probe gewöhnlich nicht.) Natronlauge als Alkalisierungsmittel gab weniger prägnante Farbtöne und Farbunterschiede. Das zur Harndiazoreaktion verwendete Nitritvolum reicht zur vollständigen Diazotierung angewandter Sulfanilsäuremenge stöchiometrisch nicht aus. Es wurde daher für vorliegenden Zweck so erhöht, daß auch bei Verwendung eines Nitrits mit schwankendem Feuchtigkeitsgehalt quantitative Diazotierung erfolgen kann. — Die Sulfanilsäure- und Thiokolvergleichslösung müssen natürlich aus guten Präparaten exakt bereitet sein.

---

[10]) Mit heiß bereiteter Lösung wurde bei der Diazotierung u. U. innere Farbstoffbildung, also Verkuppelung von diazotierter mit nicht diazotierter Sulfanilsäure, beobachtet. Offenbar spielen dabei Gleichgewichtsverschiedenheiten zwischen



in kalter und heißer Lösung eine Rolle.

Versuchsreihe mit 0.5—5 mg Thiokol in 35 mm weiten Probierzylindern[11]) und nachträglicher Verdünnung mit Wasser auf 60 ccm = 7 cm Schichthöhe:

	Thiokolmenge	Färbung
1	0.5 ccm = 0,5 mg	orange
2	1 „ = 1 „	kräftig orange
3	1.5 „ = 1.5 „	stärker als 2
4	2 „ = 2 „	dunkelorange
5	2.5 „ = 2.5 „	stärker als 4
6	3 „ = 3 „	rötlichorange
7	3.5 „ = 3.5 „	stärker als 6
8	4 „ = 4 „	weinrot
9	4.5 „ = 4.5 „	stärker als 8
10	5 „ = 5 „	tiefrot

Unter 0.5 mg Thiokol wurden die Farbtöne für eine befriedigende Schätzung zu flau, über 5 mg zu dunkel.

Zum azokolorimetrischen Vergleich dreier Haupt-Handelsmarken von Thiokol, bzw. guajakolsulfosaurem Kalium, dienten je 0.5, 0.75, 1.0, 1.25 und 1.5 mg der Präparate R; M; H. — Alle drei gaben in gleicher Konzentration gleiche Farbtöne.

Die durch fraktionierte Kristallisation aus Thiokol isolierten Kaliumsalze der Guajakol-4- und 5-Sulfosäure (s. o.) ließen beim selben Vergleich eine ganz geringe Farbenverschiedenheit erkennen[12]). Bei Mischungen beider Isomeren, wie das bei den Handelspräparaten der Fall ist, verwischt sich die minimale Differenz.

Auf Grund der so gesicherten Grundlagen für eine einfache kolorimetrische Schätzung des Thiokolgehaltes pharmazeutischer Zubereitungen ergibt sich folgende

Prüfung von Sirupus Kalii sulfoguajacolici (Siroïin, Guakalin u. dgl.).

3 g Sirup löst man zu 100 ccm Wasser auf.

In vier weite Reagierröhren mißt man je 10 ccm Sulfanilsäure, 5 ccm Wasser und 5 ccm Nitrit (0.5%ig), (oder mit Weglassung des Wassers 10 ccm Nitritlösung 0.25%ig) und schwenkt um. Nach 15 Minuten mischt man zu

[11]) Besonders geeignet zur „Aufsicht", aber nicht notwendig sind Zylinder mit flachem Boden. Auch farblose 60—75-ccm-Arzneigläser gleicher Weite sind brauchbar.

[12]) Größer scheint die Farbverschiedenheit der schwerlöslichen Kuppelungsprodukte mit Benzoldiazoniumchlorid zu sein. Jenes der 5-Sulfosäure beschreibt v. Heyden als ziegelrot, das der 4-Sulfosäure als orange. (Ch. C. Bl. II, 1467 (1907).

I. 1.0 ccm der Siruplösung und 2 ccm Ammoniak 10%ig.
II. 1.2 ccm Thiokollösung (1.2 mg) + 2 ccm Ammoniak 10%ig.
III. 1.5 ccm Thiokollösung (1.5 mg) + 2 ccm Ammoniak 10%ig.
IV. 1.8 ccm Thiokollösung (1.8 mg) + 2 ccm Ammoniak 10%ig.

Nun bringt man durch Zugabe von ca. 35 ccm Wasser auf gleiche Schichthöhe und vergleicht auf weißer Papierunterlage die Farbintensität der Sirupröhre mit jenen der Thiokolröhren.

Bei Übereinstimmung mit Testrohr I ist der Sirup 4%ig.
Bei Übereinstimmung mit Testrohr III ist der Sirup 5%ig.
Bei Übereinstimmung mit Testrohr IV ist der Sirup 6%ig.

Wie nun nach üblicher kolorimetrischer Technik durch eine enger gezogene Versuchsreihe nötigenfalls festgestellt wird. ob ein Sirup, dessen Farbintensität beispielsweise über 4% aber unter 5% Thiokol anzeigte, um 4.3- oder 4.6- oder 4.9%ig ist, braucht nicht weiter ausgeführt zu werden.

Bei beschriebener Ausführungsweise entsprechen:

ccm Thiokol-Testlösung:	0.9 ccm	1.05	1.2	1.35	1.5	1.8	1.95	2.1
= % Thiokol i. Sirup:	3%	3.5%	4%	4.5%	5%	6%	6.5%	7%

Minimaltest: Nur eine Vergleichsprobe erfordert natürlich die Feststellung eines vorgeschriebenen Thiokol-Mindestgehaltes. Betrachtet man einen 6%igen Sirup als Norm[13]) und fordert, daß „der Gehalt nicht weniger als 5.8% betragen darf", so mischt man in einem 50-ccm-Meßzylinder 20 ccm Sulfanilsäure mit 10 ccm Nitrit und 10 ccm Wasser. Nach 15 Minuten gießt man die Diazolösung (ohne nachzuspülen) zu gleichen Teilen in zwei gleich weite Probierrohre, fügt zu I 1 ccm Siruplösung (3 = 100), zu II 1.75 ccm Thiokoltest (0.1%) und macht ammoniakalisch. — Der Farbton im Siruprohr darf nicht heller sein als im Testrohr.

Versuchsreihen:

1. Selbstbereiteter 7%iger Thiokolsirup: Die Azofärbung von 1 ccm war stärker als bei 2 ccm Test (d. h. 0.1%ige Thiokollösung), schwächer als bei 2.2 ccm. Farbgleichheit bei 2.1 ccm. Das entspricht 0.21 g Thiokol in 3 g Sirup = 7.0 g in 100.

2. Thiokolsirup des Handels „Guakalin", Sollgehalt 7%: Siruplösung war etwas stärker als bei 1.5 ccm Test, erheblich schwächer als bei 2 ccm Test. Farbgleichheit bei 1.6 ccm Test. Das entspricht 0.16 g Thiokol in 3 g Sirup = 5.3 g in 100.

3. Originalflasche „Sirolin" (Roche), Sollgehalt 6.5%: Die Azofärbung von 1 ccm Siruplösung war stärker als bei 1.7 ccm Test, nur wenig schwächer als bei 2 ccm Test. Farbgleichheit liegt bei 1.9 bis 2 ccm = 0.195 g Thiokol in 3 g Sirup = 6.5 g in 100. — Das Präparat entsprach also exakt der Deklaration.

[13]) Dem Entwurf zum DAB. 6 entsprechend.

4. Handelspräparat „*Pulmakol*". Thiokolsollgehalt 7%. Die Azofärbung von 1 ccm Siruplösung war stärker als bei 1.5 ccm Test, schwächer als bei 2 ccm. Farbgleichheit liegt zwischen 1.6—1.7 ccm. Das entspricht im Mittel 0.165 g Thiokol in 3 g Sirup = 5.5 in 100.

5. Handelspräparat „*Hellsirin*". Soll laut Aufschrift 0.25 g Kalium sulfoguajacolicum in 1 Kaffeelöffel enthalten. Die Azofärbung von 1 ccm war um ein geringes schwächer als bei 1.6 ccm Test, das entspricht 5—5.2% Thiokol. — Die Deklaration ist zutreffend bei Einsetzung von 5 g = 1 Kaffeelöffel voll.

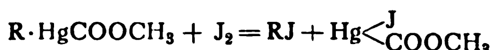
Das beschriebene kolorimetrische Verfahren kann hiernach für eine praktisch ausreichend genaue Schätzung des Thiokolgehaltes in Präparaten obiger Art als brauchbar bezeichnet werden.

V. Zur Beurteilung von Kalium sulfokreosoticum.

„Kalium sulfokreosoticum" kann nach dem Stand derzeitig bekannter, ganz oberflächlicher Erkennungsmale ebensogut als galenisches wie als chemisches Präparat oder Geheimmittel bezeichnet werden (siehe dazu E. B. 4). Diese Dürftigkeit veranlaßte uns, eine eingehende Untersuchung des wichtigen Präparates vorzubereiten. Im Anschluß an Obiges haben wir zunächst vorgefühlt, inwieweit jodmerkurimetrisch und azokolorimetrisch zwei viel gebrauchte Handelssorten übereinstimmen.

Arzneibuch-gerechtem Kreosot ist eine gewisse Gehaltskonstanz an Guajakol, Kreosol und Kresolen eigentümlich. Die Technik seiner Sulfierung und Weiterumwandlung in „Kalium sulfokreosoticum" dürfte im wesentlichen allenthalben dieselbe sein. Gleiches Ausgangsmaterial vorausgesetzt, werden also Präparate verschiedener Provenienz sich gegen obige Schätzungsprobe ziemlich gleich verhalten. Ungleiche Kreosotsorten, z. B. offizinelle Ware einerseits, mehr oder minder entguajakolte Ware andererseits, ließen dagegen differierende Merkurierungswerte und Azofärbungen erwarten. — Die so geprobten Kreosotsulfonate M und H zeigten in der Tat beträchtliche Verschiedenheit:

1. *Merkurierungsprobe*: 0.2 g kreosotsulfosaures Kalium wurden nach der für Thiokol gültigen Vorschrift (l. c.) mit 0.3 g Quecksilberoxyd, 2 g verdünnter Essigsäure und 15 g Wasser genau 30 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt, dann abgekühlt und mit 30—50 ccm Wasser in einen Titrierkolben übergespült, der 25 ccm $n/_{10}$ Jod und 1—1.5 g Jodkalium enthielt. Nach dem Umschwenken und 2—3 Minuten Zuwartens titrierte man das nicht in das Reaktionsschema



$$R \cdot HgCOOCH_3 + J_2 = RJ + Hg{<}^{J}_{COOCH_3}$$

eingegangene Jod mit $n/_{10}$ Thiosulfat zurück.

$J/_{10}$ Verbrauch für 1 g kreosotsulfosaures Kalium H = ± 70 ccm.
$J/_{10}$ Verbrauch für 1 g kreosotsulfosaures Kalium M = 54—55 ccm.
($J/_{10}$ Verbrauch für 1 g guajakolsulfosaur. Kalium = 81.5 ccm).

2. Azotest: Wie oben diazotierter Sulfanilsäurelösung wurden steigende Mengen 0.1%iger Lösung von kreosotsulfosaurem Kalium zugesetzt. Die größte Farbintensität war nach 5 Minuten langer Kombinationsdauer erreicht. Der Farbton war dunkler als bei Thiokol. besonders galt das für Marke M.

0.1%ige Lösung	Marke H	Marke M
1 ccm	orange	dunkelorange
2 ccm	hellrot	intensivrot
3 ccm	intensivrot	dunkelrot

In einem mit Marke H selbstbereiteten Sulfokreosotsirup (Vorschrift Goda) fanden wir azokolorimetrisch die angewandten 10% Kalium sulfokreosoticum wieder. Praktisch ist jedoch der Azotest zur Gehaltsschätzung von Sulfokreosotsirupen unbrauchbar, da als Vergleichssubstanz immer die Marke Kalium sulfokreosoticum erforderlich wäre, aus der der Sirup bereitet ist.

Die weitere Untersuchung soll zeigen, ob Kreosol als höheres Homologes des Guajakols, allgemein-koloristischer Erfahrung entsprechend, den tiefer nuancierten Azofarbstoff liefert und die Merkurierung durch sterischen Einfluß der weiteren Methylgruppe gebremst wird, so daß sich guajakolreiches Kalium sulfokreosoticum von kreosolreichem durch den Azotest und Jodquecksilbertiter unterscheiden läßt.

Nachträglicher Zusatz: Im Entwurf zum DAB. 6 ist vorgesehen:

1. Extractum Aurantii fluidum, hergestellt durch Reperkolation mit verdünntem Weingeist.

2. Sirupus Kalii sulfoguajacolici mit 6% Salz, 3% Pomeranzenextrakt und 5% Weingeist.

Die Lösung des Salzes erfolgt „durch Erwärmen".

Damit ist oben befürworteter Herabsetzung des Thiokolgehaltes entsprochen und eine bindende Vorschrift für Pomeranzenextrakt gegeben. Es gleicht dem des Ergänzungsbuches, ist also reich an ätherischem Öl und alkoholischen Auszugsstoffen. — Die Würzung des Sirups mit 3% dieses Extraktes erscheint uns daher recht hoch gegriffen.

147. P. W. Danckwortt und W. Ude[1]):

Beiträge zur Toxikologie des Bleis und seiner Verbindungen. I. Der chemische Nachweis des Bleis.

(Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Hannover.)

Eingegangen am 28. August 1926.

Vergiftungen von Menschen und Tieren durch Blei kommen sehr zahlreich vor. Akute Bleivergiftungen sind allerdings seltener. Fiehe[2]) beschrieb in der letzten Zeit den Fall eines Giftmordes durch Bleiweiß, und schwere Gesundheitsschädigungen durch Aufnahme von Silberglätte, die als Abtreibungsmittel verwendet wird, hatte der eine von uns als Gerichtschemiker mehrfach zur Bearbeitung. Viel verbreiteter sind aber die chronischen Bleivergiftungen. Sie können bei allen Arbeitern vorkommen, die berufsmäßig mit Blei oder Bleiverbindungen zu tun haben. Die Gefahren einer Gesundheitsschädigung sind in weit mehr gewerblichen Betrieben gegeben, als man im allgemeinen annehmen wird, sie werden aber durch strenge hygienische und ärztliche Überwachung der Arbeiter auf ein Minimum zurückgedrängt. Anderseits tauchen immer wieder neue Gefahrsmomente auf, von denen die Anwendung des Tetraäthylbleis in Amerika erwähnt sein mag, das als Zusatz zum Gasolin für Explosionsmotoren empfohlen wurde, um das Klopfen zu verhindern und Maschinen mit hoher Kompression verwenden zu können. Es ist übrigens dies der einzige Fall, wo eine leichtflüchtige Verbindung des Bleis direkt zu Vergiftungen führte und damit ähnlich wie Arsen wirkte.

Den gewerblichen Vergiftungen reihen sich die Bleivergiftungen durch Gebrauchsgegenstände an, zu denen auch die Bleiröhren gehören, und durch Nahrungs- und Genußmittel, Vergiftungsfälle, die den Lesern dieser Zeitschrift bekannt genug sind, als daß sie erörtert werden brauchen.

Mehr als die Menschen sind Tiere durch Blei und seine Verbindungen gefährdet, weil hier die Gefahr meist zu spät erkannt wird und es oft zu Massenvergiftungen kommt. Daß der Landwirt Anstriche von Mennige oder Bleifarben in den Ställen und überall dort, wo das Vieh mit den Anstrichen in Berührung kommen kann, möglichst vermeiden soll, ist bekannt. Auch in den Bleiweißfabriken sind häufig Vergiftungen unter den Pferdebeständen vorgekommen, meistens veranlaßt durch Verwendung von bleiweißhaltiger Lohe oder Gerberlohe als Streu.

---

[1]) Die Arbeit bildet einen Auszug aus der Dissertation von W. Ude (Braunschweig 1926), die im Sommer 1925 zum Abschluß gebracht wurde und aus äußeren Gründen jetzt erst zur Veröffentlichung gelangen kann. Die Dissertation bringt eine sehr ausführliche Zusammenstellung der Literatur über die chemische und medizinische Toxikologie des Bleis, auf die hier nur hingewiesen werden kann.

[2]) Zeitschr. f. Nahr.- u. Genußm. **50**, 371 (1925).

Eine neue Gefahr für den Viehbestand bietet dem Landwirt die Anwendung von Bleiarseniatpräparaten als Pflanzenschutzmittel. Es handelt sich hier nicht darum, daß nach Sonntag[3]) und Schätzlein[4]) Trauben, Wein und Hefe nach der Behandlung des Weinstockes Blei und Arsen aufnehmen können, sondern daß Tiere Blätter oder Erde aufnehmen, die mit solchen Schädlingsbekämpfungsmitteln in Berührung gekommen sind. Es wird sich erst allmählich herausstellen, welche Schäden durch die heutigen, sehr giftigen Pflanzenschutzmittel in der Landwirtschaft angerichtet werden[5]).

Wenn vorher gesagt wurde, daß im allgemeinen Bleivergiftungen bei Menschen durch hygienische Maßnahmen vermieden werden können, so ist die Bleifrage überall da weitaus schwieriger, wo die Industrie durch Flugstaub, Hüttenrauch und bleihaltige Abwässer der Landwirtschaft schadet. Es handelt sich hier besonders um die Hüttenwerke des Ober- und Unterharzes, von Oberschlesien, Rheinland und Westfalen, die die gesamte Vegetation der umliegenden Ländereien mit einer bleihaltigen Staubschicht überziehen. Diese Staubschicht stammt aus dem Hüttenrauch, einer feinen, staubförmigen, bläulichgrau gefärbten Masse, die hauptsächlich aus Bleioxyd, Bleikarbonat und Kohlenstaub besteht. Nach Schmidt[6]) schätzt Prof. Därne die Menge, die täglich aus den Schornsteinen der beiden Stolbergwerke herausgeht, auf 100 Zentner Blei. Wenn auch diese Menge nach der heutigen Entwicklung der Technik erheblich eingeschränkt sein wird, so zeigt sie doch, wie ungeheuer die Landwirtschaft unter der Nähe einer Bleihütte zu leiden hat. Zu dem Hüttenrauch gesellt sich noch ein zweites bedenkliches Übel. Der bleihaltige Pochsand der Hütten geht in die Flüsse über und wird auf viele Kilometer mitgeführt. Zu diesen verseuchten Flüssen gehört z. B. der Bleibach in der Rheinprovinz und die Innerste im Hildesheimischen, die auf 50—60 km Blei mit sich führen soll. Diese Flüsse verseuchen besonders bei Überschwemmungen weite Länderstriche dadurch, daß sie die Ackerkrume mit einer Schicht bleihaltigen Schlammes überziehen. Wenn diese Flüsse durch Aufführung von Schutzdämmen und Korrektion des Wasserlaufes heute seltener über die Ufer treten, so ist der Schaden doch bereits angerichtet, da die an solchen Flüssen liegenden Ländereien vollkommen mit bleihaltigem Pochsand durchsetzt sind. Die Giftigkeit dieser mit Pochsand durchsetzten Erde ist dann im Laufe der Jahre noch erheblich gesteigert worden, daß das in schwerlöslicher Form vorliegende Blei wahrscheinlich durch Witterungseinflüsse und Düngemittel in leicht lösliche Verbindungen übergegangen ist. Die toxikologische Wirkung dieser bleihaltigen Erde könnte einerseits so sein, daß die darauf wachsenden Pflanzen, soweit sie nicht vollkommen eingehen, Blei aufnehmen und bei der Verwendung als Futtermittel giftig wirken. Andererseits könnten die Pflanzen durch die an ihr festhaftende Erde

[3]) Arb. d. Kais. Ges.-Amts 49, 502 (1914).

[4]) Der Weinbau der Rheinpfalz 9, 212 (1924).

[5]) Siehe dazu P. W. Danckwortt: Tiervergiftungen, Deutsch. Tierärztliche Wochenschr. 34, 639 (1926).

[6]) Archiv f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde 15, 248 (1889).

giftig wirken. Der Einfluß des Bleis auf die Pflanzen ist nach den Untersuchungen einiger Forscher folgender: Reiner Pochkies verhindert jegliches Wachstum. Er wird daher von Bruer[7]) dazu verwandt, um die Gartenwege von Unkraut frei zu halten. Nach verschiedenen Forschern sollen ganz geringe Bleimengen stimulierend auf die Pflanze wirken, während größere Mengen abtöten. Besonders nach den Versuchen von Hevesy[8]) ist es als ziemlich sicher anzunehmen, daß die Pflanzen Blei in geringen Mengen aufnehmen. Jedoch werden diese geringen Mengen wohl niemals der eigentliche Anlaß zu den häufig vorkommenden Vergiftungen durch Futtermittel sein. Viel richtiger ist es, die Vergiftungsfälle auf die den Futtermitteln anhaftende Erde oder auf den auf den Futtermitteln lagernden Flugstaub zurückzuführen. Bei unseren eigenen Versuchen haben wir in den Rüben, die zur Vergiftung von Rindvieh Veranlassung gegeben hatten, nach sorgfältigem Abspülen der anhaftenden Erde niemals Blei auffinden können, während die Erde immer Blei enthielt. Auf die ziemlich große Anzahl der bekanntgewordenen Bleivergiftungsfälle bei Tieren soll hier nicht näher eingegangen werden. Es sei besonders für die im Innerstetal vorgekommenen Fälle, die sich bis 1572 zurückverfolgen lassen, auf die umfassende Literaturübersicht von Zügel[9]) verwiesen.

Die Massenvergiftungen, besonders von Rindvieh, im Innerstetal, die vereinzelt hier und da immer wieder auftreten und gegen die man bis jetzt ziemlich machtlos war, bildeten den Grund für uns, die Toxikologie des Bleis und seiner Verbindungen eingehend zu bearbeiten. Es war schon richtig, wenn von medizinischer Seite geklagt wurde, daß die Chemiker sich um den chemischen Nachweis des Bleis in organischem Material bis jetzt wenig gekümmert hätten. Es war deshalb nicht nur nötig, die ganze humanmedizinische und tierärztliche Literatur auf das den Chemiker Interessierende durchzusehen[10]), sondern es mußten auch praktische Versuche angestellt werden

1. über die beste Art der Zerstörung beim Nachweis des Bleis,
2. über die beste qualitative Reaktion auf geringste Bleimengen,
3. über die vorteilhafteste quantitative Mikrobestimmung,
4. über ein therapeutisch wirksames Gegenmittel gegen eine chronische Bleivergiftung.

Der letzte Punkt, der in der nächsten Arbeit behandelt wird, war als Endziel der wichtigste. Da man niemals die bleihaltige Erde aus dem Innerstetal entfernen kann, so kann man den Landwirten eben nur so helfen, daß man Gegenmittel zu finden sucht, die wenigstens eine Lebensgefahr für das Vieh ausschließen. Es besteht die Hoffnung, daß solche bei Tieren wirksame Gegenmittel auch später bei bleikranken Arbeitern angewendet werden und Hilfe bringen können.

---

7) Umschau 28, 743 (1924).

8) Biochem. Journal 17, 439 durch Chem. Zentr. III, 162 (1923).

9) Über die Einwirkung des Bleis auf den tierischen Organismus, Inaug.-Dissertat. Tierärztl. Hochschule Hannover 1921.

10) Siehe Dissertation von W. Ude.

Praktischer Teil.

I. Zerstörung der organischen Substanz.

Zum Nachweis des Bleis im organischen Material ist es zunächst erforderlich, die Organe soweit wie möglich zu zerstören, um eine Flüssigkeit zu erhalten, aus der selbst kleinste Bleimengen noch quantitativ mit Schwefelwasserstoff gefällt werden können. Da eine vollkommene Mineralisierung durch Einäschern wegen der großen Flüchtigkeit des Bleis ohne Verluste nicht denkbar ist, ist man gezwungen, erst einmal die Eiweißsubstanzen zu destruieren. Die Wahl dieses Zerstörungsverfahrens ist bedingt durch die chemische Zusammensetzung der Flüssigkeit, die man für die Schwefelwasserstofffällung erhält. Abgesehen davon, daß diese Flüssigkeit möglichst wenig organische Substanzen, die durch den Schwefelwasserstoff mitgerissen werden, enthalten soll, sind noch zwei weitere Punkte zu berücksichtigen, die später bei der Fällung des Bleis als Bleisulfid besprochen werden sollen. Für die quantitative Ausfällung des Bleis mit Schwefelwasserstoff ist es nämlich erforderlich, daß die Anwesenheit von freier Mineralsäure und Chloriden auf das geringste Maß heruntergedrückt wird.

Bei den meisten Zerstörungsverfahren bedient man sich des Chlors oder der Salpetersäure, meist im Gemisch mit Salzsäure oder Schwefelsäure.

Bei der am meisten angewandten Methode, der von Fresenius und v. Babo, gelingt es nicht, das Blei als Chlorid quantitativ in Lösung zu bekommen, anderseits stören beim Fällen des Sulfides die Chloride. Bei allen Zerstörungsmethoden, bei denen durch konzentrierte Schwefelsäure Bleisulfat erzeugt wird, sind Verluste nicht zu vermeiden, denn bereits Schneider[11]) und Hundeshagen[12]) weisen im Waschwasser von Bleisulfat Spuren von Blei nach. Am praktischsten erweist es sich zum Nachweis von Blei, mit reiner Salpetersäure zu zerstören, wie es Orfila zum erstenmal empfohlen hat. Den Mangel dieses Verfahrens, der in der zu starken Säurekonzentration der erhaltenen Lösung liegt, konnten wir durch folgende Arbeitsweise vermeiden. Die zerkleinerten Organe wurden im Rundkolben mit Salpetersäure übergossen. Wenn man sofort auf dem Wasserbade erhitzt, so tritt schon nach kurzer Zeit eine starke Schaumbildung auf, die selbst bei Anwendung großer Kolben leicht ein Überschäumen aus dem Gefäß zur Folge hat. Fontes und Thivolle[13]) empfehlen, bei der Zerstörung von Geweben 1—2 ccm 10%iges Wasserstoffsuperoxyd der Salpetersäure zuzusetzen, um so die Bildung sich aufblähender, schaumiger Massen zu verhindern. In verschiedenen Versuchen, bei denen sowohl stets das gleiche Organ wie gleiche Mengen des Organs und der Salpetersäure verwendet wurden, konnte diese Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds bei der Zerstörung von tierischen Organen mit Salpetersäure nicht bestätigt

---

[11]) Zeitschr. f. analyt. Chem. 41, 653 (1904).
[12]) Zeitschr. f. öffentl. Chem. 4, 673 (1898).
[13]) Bull. de la soc. de chim. biol. 5, 782 durch Ber. ges. Physiol. u. exper. Pathol. 25, 12 (1914).

werden. Es zeigte sich jedoch, daß das Auftreten der schaumigen Massen leicht vermieden werden kann, wenn man die Salpetersäure erst einige Stunden in der Kälte auf die Organe einwirken läßt. Bei der Zerstörung von Fett oder stark fetthaltigen Organen wirkte die Salpetersäure selbst ohne Erwärmen oft so heftig ein, daß der Kolben einige Zeit unter fließendem Wasser gekühlt werden mußte. Hatte die Salpetersäure genügend lange in der Kälte eingewirkt, so entstand bei dem Erwärmen auf dem Wasserbade nur eine ganz unwesentliche Schaumbildung. Man vermeidet daher so am sichersten die Gefahr des Überschäumens und braucht nicht allzu große Kolben zu verwenden. Die Gefäße, die zu den Zerstörungsversuchen mit Salpetersäure verwandt wurden, waren Rundkolben aus starkem, aber bleifreiem Glas, deren Größe so gewählt wurde, daß höchstens ein Drittel des Kolbens von der organischen Substanz angefüllt war. Die Menge der Salpetersäure wurde derart bemessen, daß knapp die Hälfte der organischen Substanz von der Salpetersäure bedeckt war. Die Zerstörung auf dem Wasserbade ging sehr schnell vor sich und war meist nach wenigen Stunden beendet. Das Ende der Zerstörung war erreicht, wenn sich keine braunroten Dämpfe mehr bildeten und eine klare, möglichst hellgelb gefärbte Lösung entstanden war, auf der nur noch das unzerstörte Fett schwamm. Bei der Lunge war das Fett meist durch Kohle schwarz gefärbt.

Um nun dem bereits erwähnten Mangel der Orfilaschen Methode abzuhelfen, wurde zunächst versucht, die erhaltene Lösung nach dem Abfiltrieren des Fettes soweit wie möglich auf dem Wasserbade in einer Porzellanschale einzudampfen. Dabei entstand zum Schluß eine dunkle, sirupartige Masse, die noch stark salpetersauer war. Zur endgültigen Zerstörung wurde die sirupartige Masse portionsweise im Quarztiegel auf dem Asbestdrahtnetz über kleiner Flamme verascht. Porzellantiegel würden sich zu diesem Zweck nicht eignen, da sie infolge ihrer meist bleihaltigen Glasur leicht Blei abgeben und so fehlerhafte Resultate hervorrufen können. So fand auch Giusti[14]) beim Veraschen von Nahrungsmitteln in Porzellantiegeln stets Spuren von Blei. Das Veraschen im Quarztiegel war außerordentlich umständlich und zeitraubend, da hierbei wieder ein sehr heftiges Schäumen auftrat, und man daher gezwungen wurde, stets nur sehr kleine Portionen zu nehmen, wenn das Überschäumen vermieden werden sollte. Wurden die Aschen, die aus dem abfiltrierten Fett und der sirupartigen Masse erhalten wurden, unter zeitweiligem Zusatz von wenig Salpetersäure als Oxydationsmittel weiter ausgeglüht, um die organischen Reste zu entfernen, so waren Verluste an Blei nicht zu umgehen. Diese Verluste sind dadurch zu erklären, daß ein Teil des nach dem Veraschen als Bleioxyd vorliegenden Bleis durch die Kohle reduziert und so bei der hohen Temperatur leicht flüchtig wird, während sich ein anderer Teil des Bleis sehr leicht beim Schmelzen, was nach dem Zusatz von Salpetersäure nicht vermieden werden konnte, mit der Kieselsäure des Tiegels in unlösliches kieselsaures Blei umsetzt. Es sei an dieser Stelle auch noch darauf hingewiesen,

[14]) G. Giusti, Staz. sperim. agrar. ital. 37, 352; durch Ch. Z. II. 570 (1904).

daß nicht nur das metallische Blei, sondern auch das Bleioxyd sehr erheblich flüchtig ist. So wies Hogg[15]) bereits diese Flüchtigkeit des Bleioxyds bei kaum sichtbarer Glühhitze nach, und gab an, daß sich beim Glühen von Bleioxyd schon unterhalb der Schmelzpunkttemperatur bei Gegenwart von Kieselsäure Bleisilikat bildet. Je nach der Dauer und der Stärke des Glühens und je nach der Menge der zugesetzten Salpetersäure erhielten wir verschiedene, jedoch niemals quantitative Werte, wie folgende Versuche zeigen:

Menge Pb in 100 g Organ.	Art der Behandlung	Ausbeute mg	Ausbeute %	Bemerkungen
10 mg	geglüht ohne Zusatz von HNO_3	5.36	53.6	im Rückstand kein salpetersäureunlösl. Blei
10 mg	geglüht ohne Zusatz von HNO_3	4 94	49.4	
10 mg	geglüht ohne Zusatz von HNO_3	6.97	69.7	
10 mg	geglüht mit zeitweiligem Zusatz von HNO_3 . .	3.42	34.2	im Rückstand große Mengen Bleisilikat.
10 mg	geglüht mit zeitweiligem Zusatz von HNO_3 .	0.97	9.7	
10 mg	geglüht mit zeitweiligem Zusatz von HNO_3 . .	1.40	14.0	

Da auch der Aufschluß des kieselsauren Bleis niemals zu quantitativen Resultaten führte, war es ersichtlich, daß ein Ausglühen der Asche bis zum weißen Aschenrückstand ohne erhebliche Verluste an Blei nicht möglich war. Es wurde daher versucht, das Blei aus der noch nicht geglühten Asche direkt herauszuziehen. Zu diesem Zweck wurde die Asche in der Porzellanschale zunächst mit verdünnter Salpetersäure aufgekocht, der größte Teil der Salpetersäure auf dem Wasserbade verjagt und der Rückstand mit heißem Wasser ausgelaugt. Auf diesem Wege erhielten wir eine schwach gelbe, also fast organfreie Lösung, die den Bedingungen der Schwefelwasserstofffällung des Bleis in jeder Weise entsprach. Die Versuche ergaben durchaus zufriedenstellende Resultate, wie aus folgenden Zahlen ersichtlich ist:

Menge Pb in 100 g Organ	Ausbeute in mg	Ausbeute in %	Bemerkungen
20 mg	19.96	99.80	Die Asche enthielt kein unlösliches Blei.
10 „	9.93	99.30	
5 „	5 02	100.40	
5 „	4.81	96 20	
1 „	0 91	91 00	
0.5 „	0.31	62.00	

[15]) F. H. Hogg, Chem. Zentr. II, 739 (1889).

Das Umständliche bei diesem Verfahren lag in dem zeitraubenden Eindampfen der nach der Zerstörung erhaltenen Flüssigkeit und in der umständlichen Weise der Einäscherung der sirupartigen Masse im Quarztiegel, wobei wegen des Schäumens sehr vorsichtig gearbeitet werden mußte, wenn keine Verluste entstehen sollten. Weitaus praktischer erwies es sich, die nach dem Zerstören auf dem Wasserbade erhaltene Flüssigkeit nicht erst von dem Fett abzufiltrieren und einzudampfen, sondern sie gleich mit dem Fett, ohne vorher abkühlen zu lassen, in einer Eisenschale einzukochen. Dazu war es erforderlich, daß die Eisenschale nicht von der Salpetersäure angegriffen wurde und kein Blei enthielt. Sehr bewährten sich Eisenschalen, die als „Konzentrationsschalen aus hochsäurebeständigem Guß" unter der Firmenbezeichnung EK. XIII von der Maschinenfabrik Eßlingen hergestellt werden. In eine solche Eisenschale wurde die Lösung mit dem Fett in heißem Zustande, da sonst das Fett sehr leicht am Kolben bleibt, hineingegossen, der Kolben mit wenig heißem, destilliertem Wasser nachgespült und die gesamte Flüssigkeit auf dem Asbestdrahtnetz bis zur vollkommenen Trockne eingedampft. Der Vorgang ging sehr schnell und ohne starkes Schäumen vor sich. Zum Schluß wurde nicht zu stark geglüht, da sonst infolge der reduzierend wirkenden Kraft der Kohle und der Flüchtigkeit des Bleis Verluste entstehen konnten. War die Asche vollkommen trocken, so wurde sie mit einem Pistill in der Eisenschale möglichst fein gepulvert und mit Salpetersäure aufgekocht. Die an der Metallschale festhaftenden Reste wurden mit einer Gummifahne losgelöst und Pistill und Gummifahne mit heißem Wasser abgespült. Nach dem Verdampfen des größten Teils der Salpetersäure wurde der Inhalt der Eisenschale mit destilliertem Wasser bis auf etwa $^3/_4$ Inhalt der Schale verdünnt und nach nochmaligem Kochen und nach Absetzen der unlöslichen Teile die überstehende Flüssigkeit durch ein Filter filtriert. Die unlöslichen Aschenteile wurden noch zwei- bis dreimal unter Aufkochen und Dekantieren mit destilliertem Wasser gereinigt. Das letzte Waschwasser war bereits nicht mehr gefärbt, und es resultierte eine hellgelbe, schwach saure Flüssigkeit, die dann mit Schwefelwasserstoff weiter auf Blei geprüft wurde. Die Ergebnisse, die bei Anwendung dieser Zerstörungsmethode unter Anwendung der später beschriebenen Sulfidfällung und der Chromatmethode zur Bestimmung des Bleis erzielt wurden, sind folgende:

Menge Pb in 100 g Organ	Ausbeute mg	Ausbeute %	Bemerkungen
10 mg	9.96	99.6	Die Asche enthielt kein Blei mehr. Bleisulfat war ebenfalls nicht vorhanden.
10 „	9.91	99 1	
5 „	4.94	98.8	
5 „	4.98	99.6	
1 „	0.93	93	
1 „	1.02	102	
0.5 „	0.36	36	
0.5 „	0.32	32	
0.1 „	Spuren, nicht mehr quantitativ zu bestimmen.		
0.1 „			

Die Versuche zeigen, daß nach diesem Zerstörungsverfahren 1 mg Blei in 100 g Organ noch durchaus quantitativ bestimmbar ist, und daß selbst noch Spuren von Blei von 0.1 mg in 100 g Organ (also 1 : 1 000 000) unter Anwendung der Tripelnitritreaktion nachgewiesen werden konnten. Bei sämtlichen Versuchen wurde die Asche nochmals auf Blei nachgeprüft, das Ergebnis war aber stets negativ. Bei den Versuchshunden, die mit Schwefel und Sulfat behandelt waren, wurde die ausgelaugte Asche noch auf etwaiges Bleisulfat durch Auslaugen der Asche mit heißer, gesättigter Ammoniumtartratlösung geprüft. Auch hier war das Ergebnis stets negativ. Die Menge des Organs, die sich auf einmal in den Eisenschalen veraschen läßt, ist an und für sich unbegrenzt, jedoch empfiehlt es sich, nicht mehr als 400 bis höchstens 500 g Organ auf einmal zu verarbeiten. Man benötigt nämlich, da das starke Glühen vermieden werden soll, bei mehr als 500 g Organ erheblich mehr Zeit bis zur vollkommen trocknen Asche, als wenn man die Veraschung in einzelnen Teilen vornimmt.

II. Die Fällung des Bleis mit Schwefelwasserstoff.

Zunächst sollte qualitativ festgestellt werden, inwieweit die Anwesenheit von Salpetersäure auf die Fällung geringer Mengen Blei mit Schwefelwasserstoff einen Einfluß ausübt. Zu diesem Zweck wurden in gleiche Mengen Flüssigkeit mit verschiedenem bekannten Säuregehalt bei gleicher Temperatur (6°) 15 Minuten Schwefelwasserstoff eingeleitet. Ein längeres Einleiten gibt nach Dede und Bonin[16]) keine besseren Resultate. Das Ergebnis der Versuche war folgendes:

a) bei konstantem Säuregehalt.

mg Pb in 50 ccm	HNO_3	Ausfall der Reaktion
0.5	$n/_{10}$	keine sichtbare Reaktion
0.75	"	eben noch sichtbare, schwach schwarzblaue Färbung
1	"	sichtbare schwarzblaue Färbung
2	"	deutlich sichtbare schwarzblaue Färbung
3	"	starke schwarzblaue Färbung
6	"	starke schwarzblaue Färbung, nach 20 Minuten Spuren Niederschlag
10	"	starke schwarzblaue Färbung, sofort Spuren Niederschlag. Beim Filtrieren läuft ein Teil durch das Filter, nach Erwärmen klares Filtrat
20	"	sehr starke Färbung und starker Niederschlag. Gut filtrierbar

[16]) Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 55, 3227 (1922).

b) bei konstantem Bleigehalt.

mg Pb in 50 ccm	ccm $n/_1$ HNO_3 in 50 ccm	Ausfall der Reaktion
1	10	deutlich sichtbare blauschwarze Färbung
1	12.5	schwache blauschwarze Färbung
1	15	gerade sichtbare blauschwarze Färbung
1	17.5	keine sichtbare Reaktion. Bei Filtration durch das Ultrafilter kein Rückstand

c) bei konstantem Pb-Gehalt in 10%iger Kochsalzlösung.

mg Pb in 50 ccm 10%ig. NaCl	ccm $n/_1$ HNO_3 in 50 ccm	Ausfall der Reaktion
1	1	deutlich sichtbare blauschwarze Färbung
1	3	schwache blauschwarze Färbung
1	4	gerade sichtbare blauschwarze Färbung
1	5	keine sichtbare blauschwarze Färbung

Eine Änderung des Farbtons, wie ihn Beck, Löwe und Stegmüller[17]) bei der Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf verdünnte Bleilösungen in Gegenwart von 4%iger Essiglösung feststellen, wurde bei Gegenwart von Salpetersäure nicht beobachtet. Nach 24stündigem Stehen setzte sich auch die schwächste Färbung als Niederschlag am Boden ab. Wie aus den beiden letzten Tabellen ersichtlich ist, und wie auch bereits Dede und Bonin in ihrer Arbeit feststellen, wird bei Gegenwart von Chloriden die Fällung des Bleisulfids stark beeinträchtigt. Während wir bei 1 mg Blei auf 50 ccm Lösung und bei Gegenwart von 17.5 ccm $n/_1$ Salpetersäure keine Reaktion mit Schwefelwasserstoff mehr erhielten, fanden wir denselben Punkt in 10%iger Kochsalzlösung bereits bei 5 ccm $n/_1$ Salpetersäure.

[17]) K. Beck, Löwe und Stegmüller, Arb. d. Kais. Ges.-Amts 33, 238 (1910).

Wurde statt Kochsalz Kaliumnitrat verwandt, so bestätigte es sich, daß die Ausfällung des Bleis zwar gröber dispers, quantitativ aber nicht verschlechtert wurde.

Da sich aus der Tabelle b ergab, daß 1 mg Blei in 5 ccm Lösung bei Gegenwart von ca. 17.5 ccm $n/_1$ Salpetersäure keine Reaktion mit Schwefelwasserstoff mehr ergab, war anzunehmen, daß der Einfluß von geringen Mengen Säure bereits ein recht erheblicher sein müsse. Dieser Einfluß sollte daher durch einige quantitative Versuche festgelegt werden. Zu diesem Zwecke wurde eine Reihe Versuche angesetzt, bei denen jedesmal 1 ccm einer Bleinitratlösung, die 1 mg pro ccm enthielt, mit steigender Anzahl Kubikzentimeter einer $n/_1$ Salpetersäure versetzt und auf 50 ccm verdünnt wurde. Diese Lösungen wurden bei konstanter Außentemperatur von 6° C 15 Min. mit Schwefelwasserstoff in flottem Strome gesättigt, dann eben bis zur Siedehitze erhitzt und unter Wasserkühlung bis zum Ausgleich der Temperaturdifferenz weiter langsam Schwefelwasserstoff eingeleitet. Das Erhitzen hatte den Zweck, das Bleisulfid gröber dispers auszufällen und besser filtrierbar zu machen. Man vermeidet durch das Erhitzen die umständlichen Methoden, die vielfach bei der Filtration des Bleisulfids angewendet wurden. Die Ausbeute leidet unter diesem Erhitzen nicht, was dadurch bewiesen wurde, daß nicht aufgekochte Proben, durch ein Ultrafilter filtriert, stets die gleichen Resultate ergaben, wie folgende Versuche zeigen:

mg Pb in 50 ccm	ccm $n/_1 HNO_3$	Behandlung	verbr. ccm $n/_{100}$ Thiosulf. für $PbCrO_4$	Ausbeute in mg	Ausbeute in %
1	3	aufgekocht, durch Goochtiegel filtriert	1.25	0.863	86.3
1	3		1.27	0.877	87.7
1	3	nicht aufgekocht, durch Ultrafilter filtriert	1.26	0.870	87.0
1	3		1 28	0.884	88.4
1	9	aufgekocht, durch Goochtiegel filtriert	0.96	0.663	66.3
1	9		0.96	0.663	66.3
1	9	nicht aufgekocht, durch Ultrafilter filtriert	0.94	0.649	64.9
1	9		0.97	0.670	67.0

Nach dem Ausfällen des Bleisulfids wurde der Niederschlag durch einen Schottschen Goochtiegel mit Glasfiltermasse abfiltriert. Die Flüssigkeit filtrierte durch diesen Tiegel auch ohne Absaugen sehr schnell, und man erhielt ein vollkommen farbloses Filtrat. Wenn dieses nicht gleich nach dem ersten Filtrieren farblos war, was stets eintraf, wenn nach dem Einleiten von Schwefelwasserstoff zu wenig erhitzt war, so mußte man ein zweites Mal durch dasselbe Filter filtrieren. Nach dem Auswaschen mit wenig schwefelwasserstoffhaltigem Wasser wurde der Niederschlag auf dem Glasfilter in etwas heißer, verdünnter Salpetersäure gelöst und das Filter gründlich mit heißem Wasser ausgewaschen. Die salpetersaure Lösung wurde bis

zur vollständigen Trockne eingedampft, der Rückstand mit wenig heißer Natriumazetatlösung aufgelöst und nach dem Abkühlen und Zusatz von Essigsäure das Blei nach der Chromatmethode bestimmt. Das Aufnehmen des Rückstandes mit Natriumazetatlösung geschah deshalb, weil sich bei dem Eindampfen infolge des noch in der Lösung vorhandenen Schwefelwasserstoffs und kolloiden Schwefels leicht Bleisulfat bildet.

Die Versuche ergaben folgende Werte:

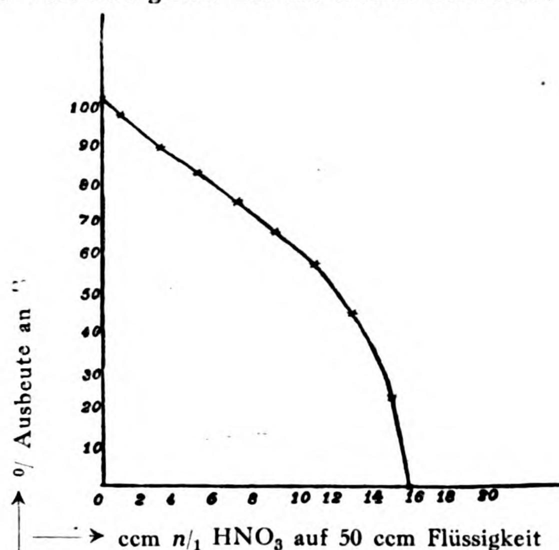
1 mg Pb auf 50 ccm Lösung (Temp. 6° C).

Lfde. Nr.	ccm $n/_1$ HNO_3	Verbrauchte ccm Thiosulfat ca. $n/_{100}$	Mittel $n/_{100}$	mg Blei	Ausbeute %
1	0	1.44	1.44	0.997	99.7
2	0	1.42			
3	1	1.36	1.38	0.955	95.5
4	1	1.38			
5	3	1.24	1.26	0.872	87.2
6	3	1.26			
7	5	1.16	1.18	0.812	81.2
8	5	1.17			
9	7	1.06	1.07	0.736	73.6
10	7	1.05			
11	9	0.95	0.96	0.663	66.3
12	9	0.95			
13	11	0.84	0.84	0.579	57.9
14	11	0.82			
15	13	0.64	0 65	0.450	45
16	13	0.65			
17	15	0.32	0.33	0.230	23
18	15	0.34			

Durch graphische Darstellung lassen sich die Ergebnisse besser veranschaulichen. Aus der Kurve ersieht man, daß die Ausbeute an Blei zuerst langsam und ziemlich regelmäßig, von etwa 12 ccm $n/_1$ Salpetersäure auf 50 ccm Flüssigkeit an aber sehr schnell nach unten abfällt. Bei 16 ccm $n/_1$ Salpetersäure auf 50 ccm Flüssigkeit, also bei $n/_3$ Salpetersäure, erhält man überhaupt keine Reaktion mehr, wie vorher ungefähr schon qualitativ festgestellt wurde.

Nachdem aus diesen Versuchen hervorgegangen war, daß eine einwandfreie Bestimmung geringer Bleimengen bei Gegenwart von Salpetersäure auf diesem Wege ausgeschlossen ist, wurde versucht, das Blei bei der Sulfidfällung mit einem anderen Schwermetalle herunterzureißen. Am geeignetsten hierzu erschien Kupfer, weil es später bei der Chromattitration nicht störend wirkt und daher nicht vom Blei getrennt werden muß. Bei den folgenden Versuchen wurde das Kupfer aus einer Kupfernitratlösung entnommen, die auf 1 ccm

1 mg Kupfer enthielt. Vorher wurde mit der Tripelnitritreaktion festgestellt, daß das Kupfernitrat keine Spuren Blei enthielt. Im übrigen wurden die Versuche genau wie die letzten behandelt.



Aus diesen Versuchen geht hervor, daß 1 mg Blei in 50 ccm Lösung bei ca. $n/_3$ Salpetersäure noch quantitativ mit Schwefelwasserstoff fällbar ist, wenn zum Niederreißen etwa 10 mg Kupfer zugefügt werden. Es ist dies übrigens dieselbe Säurekonzentration, bei der ohne

mg Pb	mg Cu	ccm $n/_1$ HNO_3	ccm Flüss.	Verbrauchte ccm Thiosulfat ca. $n/_{100}$	Mittel $n/_{100}$	Ausbeute in mg	%
1	10	10	50	1.44	1.45	1.00	100
1	10	10	50	1.43			
1	10	15	50	1.44	1.44	0.997	99.7
1	10	15	50	1.42			
1	10	20	50	1.22	1.24	0.858	85.8
1	10	20	50	1.24			
1	10	75	250	1.43	1.45	1.01	101
1	10	75	250	1.45			
1	20	20	50	1.25	1.25	0.865	86.5
1	20	20	50	1.23			

Kupferzusatz überhaupt keine Reaktion eintritt. Ferner ist festzustellen, daß die Menge des hinzuzufügenden Kupfers bei größeren Verdünnungen, aber bei gleicher Konzentration der Säure keinen Einfluß auf die Ausbeute ausübt. Bei stärkerer Säurekonzentration nützen

größere Mengen Kupfer nichts mehr. Zu große Mengen Kupfer sind nachher nur bei der Chromattitration unbequem.

Beim Nachweis des Bleis in tierischen Organen ist also nach der Zerstörung mit Salpetersäure darauf zu achten, daß die Lösung, aus der das Blei mit Schwefelwasserstoff gefällt werden soll, keine größere Azidität als ca. $n/_3$ Salpetersäure besitzt. Ferner sind zum Mitreißen der Bleispuren 10 mg Kupfer hinzuzusetzen. Nach dem Sättigen der Lösung mit Schwefelwasserstoff wird bis zur Siedehitze erhitzt, um den kolloiden Zustand des Bleisulfids zu zerstören, und weiter bis zur vollkommenen Abkühlung Schwefelwasserstoff eingeleitet. Ist der Sulfidniederschlag noch organhaltig, so muß nach dem Lösen und Eindampfen der Rückstand vorsichtig über kleiner Flamme erhitzt werden, um die organischen Reste zu entfernen. Eisen fällt bei dieser Methode nicht mit aus.

III. Der qualitative Nachweis des Bleis nach der Tripelnitritreaktion.

Von sämtlichen qualitativen Prüfungsmethoden auf Blei ist die sogenannte „Tripelnitritreaktion" nach Fairhall[18]) die weitaus schärfste und auch wohl die beste Identitätsreaktion, da andere Metalle nicht dieselbe Reaktion geben. Da die Reaktion nicht so bekannt ist, wie sie es verdient, soll sie hier beschrieben werden. Nach Fairhall wird die Lösung der Asche in 25 ccm Salzsäure neutralisiert, mit verdünnter Salzsäure eben sauer gegen Methylorange gemacht, mit 1 ccm gesättigter Ammoniumsulfatlösung und 1 Tropfen 20%iger Kupferazetatlösung versetzt und, in der Kälte, mit Schwefelwasserstoff gesättigt; hierauf wird der Niederschlag zentrifugiert, mindestens dreimal mit destilliertem Wasser unter Zentrifugieren, Dekantieren und völligem Absaugen der Flüssigkeit mittels Kapillarrohres gewaschen, dann in 2 Tropfen heißer Salpetersäure gelöst und 1 Tropfen auf dem Objektträger verdampft. Der Rückstand wird in 5—10 cmm 4%iger Natriumazetatlösung gelöst, eventuell, wenn dies nicht schon vor der Schwefelwasserstoffällung geschehen war, 0.5 cmm Kupferazetatlösung zugefügt, die Flüssigkeit in einem Tropfen gesammelt und wieder verdunstet. Der Objektträger wird dann mit Eis gekühlt, der Rückstand mit 5 cmm 10%iger Essigsäure gelöst und inmitten der Masse mit einem Kriställchen Kaliumnitrit versetzt, das dann langsam nach außen zu diffundiert. Auf diese Weise lassen sich noch 0.001 mg Blei nachweisen. Wismut stört die Reaktion, läßt sich aber leicht entfernen, wenn man die Lösung der Sulfide in Salpetersäure im Zentrifugierröhrchen zur Trockne bringt, den Rückstand mit 1—2 Tropfen Wasser versetzt und die Lösung durch ein Mikrofilter filtriert.

Beim Nachweis von Spuren Blei in tierischen Organen wurde der Sulfidniederschlag, den man aus der von der Zerstörung her erhaltenen Lösung bekam, in verdünnter heißer Salpetersäure gelöst und bis zur Trockne eingedampft. Enthielt der Rückstand noch organische Substanz, so wurde vorsichtig ausgeglüht, dann in 25 ccm Salzsäure auf-

---

[18]) L. T. Fairhall, Journ. of industr. Hygiene 4, 9; Journ. Biol. Chem. 57, 455; durch Ch. Z. IV, 923 (1922) und IV, 99 (1923).

genommen und weiter nach Fairhall geprüft. Wenn das Zentrifugieren und Reinigen des Sulfidniederschlages, wie es Fairhall vorschreibt, nicht geschah, dann versagte die Methode. Ein Kupferzusatz war natürlich nicht erforderlich, da bereits zum Mitreißen bei der Fällung mit Schwefelwasserstoff Kupfer zugesetzt war.

IV. Die quantitative Bestimmung des Bleis jodometrisch nach der Chromatmethode.

Zur genauen quantitativen Bestimmung von kleinen Bleimengen kamen gravimetrische und kolorimetrische Methoden nicht in Betracht. Eine elektrolytische Bestimmung schien uns nicht ratsam, weil das erhaltene Bleisuperoxyd schwankende Zusammensetzung haben soll. Wir haben als brauchbarste Methode die schon von verschiedenen Autoren empfohlene maßanalytische Bestimmung als Chromat in Anwendung gebracht. Nach Abschluß unserer Arbeit erschienen von W. Geilmann und R. Höltje[19]) „Beiträge zur mikrochemischen Bleibestimmung", durch die die Chromatmethode noch besonders verfeinert wurde, woraus wir bei der Weiterarbeit Nutzen ziehen werden. In der ebenfalls später erschienenen umfangreichen Arbeit von Fr. Schütz und H. Bernhardt[20]) wird das Blei elektrolytisch abgeschieden, in Jodkalium gelöst und mit $^1/_{1000}$ Thiosulfatlösung titriert. Nach unseren Erfahrungen ist bei solch verdünnten Lösungen der Indikatorfehler zu groß, als daß man genaue Werte bekäme.

Um die Empfindlichkeit der Chromatmethode bei geringen Bleimengen festzustellen, wurden zuerst wechselnde Mengen einer bekannten Bleilösung nach dem unten angegebenen Verfahren bestimmt, indem nicht nur der Bleichromatniederschlag, sondern auch das überschüssige Chromat im Filtrat titriert wurde. In der Tabelle sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

	Lfde. Nr.	mg Blei	Verbrauchte ccm $^n/_{100}$ Thiosulfatlösung	Ausbeute	
				mg Pb	% Pb
Ergebnis aus dem Niederschlag	1	20	28.93	19.98	99.9
	2	10	14.44	9.972	99.7
	3	8	11.61	8.020	100.2
	4	5	7.27	5.021	100.4
	5	2	2.83	1.953	97.7
	6	1	1.45	1.004	100.4
	7	0.8	1.14	0.788	98.5
	8	0.5	0.71	0.488	97.6
	9	0.2	0.26	0.181	90.5
	10	0.1	0.11	0.077	77.0

19) Zeitschr. f. anorg. Chem **152**, 59 (1926).
20) Zeitschr. f. Hygiene **104**, 441 (1925).

	Lfde. Nr.	Vorgel. ccm $n/_{100}$ Dichromat	Verbrauchte ccm $n/_{100}$ Thiosulf.	Verbr. ccm $n/_{100}$ $K_2Cr_2O_7$	Ausbeute	
					mg Pb	% Pb
Ergebnis aus dem überschüssigen Chromat	1	40	11.01	28.99	20.02	100.1
	2	30	15.65	14.35	9.912	99.1
	3	30	18.48	11.52	7.956	99.5
	4	20	12.67	7.33	5.063	101.3
	5	20	17.22	2.78	1.920	96
	6	20	18.48	1.52	1.050	105
	7	20	18.79	1.21	8.357	104.5
	8	20	19.24	0.76	5.249	104.9
	9	20	19.69	0.31	2.141	107.3
	10	20	19.79	0.21	0.145	145

Die Berechnung erfolgte nach den Umsetzungsgleichungen:

1. $Pb(NO_3)_2 + K_2Cr_2O_7 + H_2O = PbCrO_4 + 2KNO_3 + H_2CrO_4$.
2. $2PbCrO_4 + 6NaJ + 16HCl = 6KCl + 2PbCl_2 + 2CrCl_3 + 8H_2O + 3J_2$.
3. $3J_2 + 6Na_2S_2O_3 = 3Na_2S_4O_6 + 6NaJ$.

Es entspricht also 1 ccm $n/_{100}$ $Na_2S_2O_3$ = 0.6907 mg Blei.

Die Versuche zeigen, daß diese Methode für geringe Bleimengen durchaus befriedigende Resultate gibt. Der starke Fehler[21]) für die Ausbeute von 0.1 mg erklärt sich bei unseren Versuchen dadurch, daß hier bereits der Ablesefehler eine erhebliche Rolle spielt. Noch verdünntere Normallösungen zu verwenden, ist nicht ratsam, weil dann der Indikatorfehler zu groß wird.

Lfde. Nr.	mg Blei	Konz. d. Essigsäure auf 20 ccm $n/_{100}$ $K_2Cr_2O_7$	Verbr. ccm $n/_{100}$ Thiosulfatlösung	Ausbeute	
				mg Pb	% Pb
1	2	10 ccm Eisessig	2.85	1.967	98.35
2	2	5 ccm Eisessig	2.86	1.974	98.87
3	2	1 ccm Eisessig	2.84	1.960	98.0
4	2	10 ccm verd. Essigsäure .	2.83	1.953	97.65
5	2	5 ccm verd. Essigsäure .	2.85	1.967	98.35
6	2	1 ccm verd. Essigsäure .	2.82	1.947	97.3

Da mitunter bei verdünnten Bleilösungen überhaupt keine Fällung mit $n/_{10}$ Kaliumdichromat erfolgte, mußte untersucht werden, inwie-

[21]) Geilmann und Höltje vermeiden in ihrer Arbeit diesen Fehler bei Mengen unter einem Milligramm dadurch, daß sie nur mit einem geringen Überschuß aus einer Mikrobürette fällen und dann das Filtrat titrieren können, während wir mit einem größeren Überschuß fällen und das gefällte Bleichromat durch Mikrotitration bestimmen.

weit die quantitative Abscheidung des Bleichromats von der Konzentration der einzelnen Reagenzien abhängig ist. Es wurde zunächst der Einfluß der Essigsäurekonzentration studiert, und zwar wurde nur der Niederschlag titriert, das überschüssige Kaliumdichromat nicht berücksichtigt.

Aus diesen Versuchen ging hervor, daß die Konzentration der Essigsäure keinen Einfluß auf die Ausbeute ausübt.

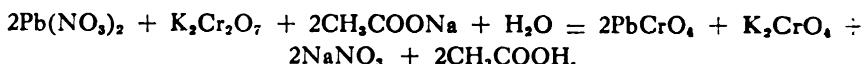
Sodann wurde nachgeprüft, ob die Konzentration der Kaliumdichromat- oder der Bleilösung auf das Ergebnis einwirkt. Bei diesen Versuchen wurde nur mit einem Tropfen Eisessig angesäuert.

Nr.	Konzentr. d. Dichromats u. d. Bleis, sowie Reihenfolge der Fällung.	Verbr. ccm $^{n}/_{100}$ Thiosulfatlösung	Ausbeute	
			mg Pb	$^{0}/_{0}$ Pb
1	2 mg Pb + 50 ccm H_2O, dazu 20 ccm $^{n}/_{100} K_2Cr_2O_7$	2.61	1.803	90.15
2	2 mg Pb + 100 ccm H_2O, dazu 20 ccm $^{n}/_{100} K_2Cr_2O_7$	2.25	1.555	77.77
3	20 mg $^{n}/_{100} K_2Cr_2O_7$, dazu 2 mg Pb + 50 ccm H_2O	2.83	1.953	97.65
4	20 mg $^{n}/_{100} K_2Cr_2O_7$, dazu 2 mg Pb + 100 ccm H_2O	2.78	1 918	95.9
5	2 mg Pb, dazu 20 ccm $^{n}/_{100} K_2Cr_2O_7$ + 80 ccm H_2O	2.82	1.945	97.25
6	20 ccm $^{n}/_{100} K_2Cr_2O_7$ + 80 ccm H_2O, dazu 2 mg Pb	2.84	1.960	98.0
7	2 mg Pb + 50 ccm H_2O, dazu 5 ccm $^{n}/_{10} K_2Cr_2O_7$	2.83	1.953	97.65
8	2 mg Pb + 100 ccm H_2O, dazu 5 ccm $^{n}/_{10} K_2Cr_2O_7$	2.82	1.946	97.3
9	5 ccm $^{n}/_{10} K_2Cr_2O_7$, dazu 2 mg Pb + 50 ccm H_2O	2.85	1.967	98.35
10	5 ccm $^{n}/_{10} K_2Cr_2O_7$, dazu 2 mg Pb + 100 ccm H_2O	2.83	1.953	97.6

Die Versuche ergaben, daß bei sehr verdünnten Bleilösungen mit $n/_{100}$ Kaliumdichromat nur eine quantitative Fällung erhalten wird, wenn man die Bleilösung in die Bichromatlösung fließen läßt. Umgekehrt findet zunächst keine Reaktion statt; erst nach längerem Stehen tritt eine merkliche Trübung ein, die aber keine quantitative Ausbeute ergibt. Weitaus praktischer schien es uns, mit einer konzentrierten Kaliumdichromatlösung zu fällen und sich nur auf die Titration des Niederschlags zu beschränken. In diesem Falle ist die Ausbeute nicht von der Reihenfolge der Fällung abhängig, ferner erhält man nicht zu stark verdünnte Lösungen und daher besser filtrierbare Niederschläge.

Erheblich beeinflußt wird die Fällung des Bleichromats durch die Anwesenheit von freier Mineralsäure und von Eisen. Kupfer und Mangan stören nicht, wenn in essigsaurer Lösung gefällt wird. Fällt man das Blei unter Zusatz von Kupfer mit Schwefelwasserstoff in schwach salpetersaurer Lösung, so wird jedoch kein Eisen mitgefällt. Nach dem Lösen der Sulfide in Salpetersäure, Abfiltrieren und Eindampfen des Filtrates nimmt man den Rückstand in heißer Natriumazetatlösung auf. Hierdurch wird jede Spur freie Salpetersäure abgestumpft und außerdem etwaiges Bleisulfat in Lösung gebracht. Bei

der Chromatfällung stört die Anwesenheit von Natriumacetat nicht, jedoch ändert sich die Reaktionsgleichung wie folgt:



$$2Pb(NO_3)_2 + K_2Cr_2O_7 + 2CH_3COONa + H_2O = 2PbCrO_4 + K_2CrO_4 + 2NaNO_3 + 2CH_3COOH.$$

Aus der freien Chromsäure und dem Kaliumnitrat bildet sich also Kaliumchromat und freie Salpetersäure, die sich dann mit der Natriumazetatlösung in Natriumnitrat und Essigsäure umsetzt.

Der Nachweis von Spuren Blei in tierischen Organen ging also nach der Sulfidfällung folgendermaßen vor sich. Der nach dem Lösen des Bleisulfids und Eindampfen der Lösung erhaltene Rückstand wird in wenig heißer Natriumazetatlösung gelöst, abfiltriert und das Filter mit wenig heißer verdünnter Essigsäure ausgewaschen. Das Filtrat wurde im Zentrifugenröhrchen mit einem Überschuß einer $n/_{10}$ Kaliumchromatlösung gefällt, nach dem Zentrifugieren durch einen Schottschen Goochtiegel mit Glasfiltermasse abfiltriert und mit verdünnter Essigsäure nachgewaschen. Der Rückstand wurde dann in heißer, verdünnter Salpetersäure gelöst, Zentrifugenröhrchen und Glasfilter mit heißem Wasser nachgewaschen und die Lösung nach dem Erkalten mit 5 ccm Jodkaliumlösung (1 + 5) versetzt. Nach kurzem Umschwenken wurde auf etwa 200 ccm verdünnt, wenig frische Stärkelösung zugesetzt und mit $n/_{100}$ Thiosulfatlösung auf farblos titriert. Zum Titrieren diente eine Kapillarbürette, die auf $^1/_{100}$ ccm geeicht war.

Im zweiten Teil werden wir über die Anwendung der hier gewonnenen Erfahrungen auf die Untersuchung der Tiervergiftungen im Innerstetal berichten.

II. Therapeutische Versuche an Hunden und die Tiervergiftungen im Innerstetal.

Die im ersten Teil unserer Arbeit gewonnenen Erfahrungen über die Bestimmung kleinster Bleimengen in organischem Material gaben uns die Möglichkeit, die dort beschriebenen Bleivergiftungen der Tiere im Innerstetal experimentell zu verfolgen und zu bekämpfen. Um diesen Kampf erfolgreich aufzunehmen, gab es zwei Wege: erstens die ausgebrochene Krankheit durch Gegenmittel zu unterdrücken, und zweitens das Ausbrechen einer Bleivergiftung überhaupt zu verhüten.

Um die erste Frage zu beantworten, haben wir experimentelle Vergiftungsversuche zunächst an Hunden durchgeführt, die uns scheinbar zu einem therapeutisch wirksamen Gegenmittel geführt haben. In Analogie zur Wirkung der grauen Quecksilbersalbe wurde daneben untersucht, ob das Blei in alten Bleisalben oder im Organismus in lipoidlöslicher Form vorliegt. Die Beantwortung der zweiten Frage ist wesentlich langwieriger. Genaue Bodenuntersuchungen und

Adsorptionsversuche sollten uns einen Einblick über die Verteilung des Bleis im Erdboden des Innerstetals verschaffen, Untersuchungen, über die wir später weiter berichten werden.

Praktischer Teil.

V. Der experimentelle Plumbismus bei Hunden.

Die Versuchshunde erhielten das Blei in Form einer Pille, die aus Bleiglätte mit Altheewurzel und etwas destilliertem Wasser hergestellt wurde. Das Blei wurde als Pille gegeben, um die Gewißheit zu haben, daß den Tieren die gewünschte Menge Blei einverleibt wurde, was bei einfachem Vermischen der Bleiglätte mit dem Futter nicht erreicht worden wäre.

Die Anfertigung und Untersuchung der Blutausstrichpräparate geschah nach Giemsa-May-Grünwald in idealer Zusammenarbeit mit dem Hygienischen Institut der Tierärztlichen Hochschule[22]). Die rein medizinischen Untersuchungs- und Krankheitsberichte sowie der Sektionsbefund können des Raumes wegen hier nicht angeführt werden[23]). Es soll nur bei den einzelnen Gruppen das Endergebnis zusammengefaßt werden unter Hervorhebung der chemischen Untersuchungsresultate.

Um die Wirkung des Bleis auf Hunde kennenzulernen, wurden zunächst einige Hunde mit Bleiglätte, ohne nachher therapeutische Mittel anzuwenden, gefüttert. Das Ergebnis dieser Fütterungsversuche mit Bleiglätte war folgendes: Hund 1 verendete nach 37 Tagen bei Zuführung von fast täglich 0.5 g, insgesamt 16.5 g Bleiglätte. Der allerdings erheblich junge Hund 2 vertrug nur 12 g und starb trotz der Unterbrechung der Bleifütterung, während Hund 3, der 15 g Bleiglätte innerhalb 15 Tagen erhielt, nach Unterbrechung der Bleifütterung sich wieder erholte. Vor allen anderen Symptomen waren stets im Blutbild Vergiftungserscheinungen zu erkennen. Der Sektionsbefund zeigte hauptsächlich eine Rötung der Magen- und Darmschleimhaut. Die ersten äußerlichen Symptome zeigten sich in einer Apathie, die immer mehr zunahm. Auf Anruf reagierten die Hunde nicht mehr. Bei weiterer Fütterung mit Blei sinkt der Appetit und die Tiere verweigern das Fressen. Schließlich kommt es zu Tobsuchtsanfällen, die sich von Zeit zu Zeit wiederholen und besonders leicht beim Herausführen an die Sonne auftreten. Die Hunde jaulten, gingen an der Wand hoch, Schaum trat aus dem Maul, sie rannten dauernd umher und brachen schließlich zusammen. Außerdem wurden Lähmungserscheinungen an der Hinterhand beobachtet. Die chemische Untersuchung ergab bei Hund 3 in allen Organen, bei Hund 1 und 2 größere Mengen von Blei nur in Gehirn

---

[22]) Für die wertvolle Unterstützung sagen wir dem Direktor des Hygienischen Instituts, Herrn Prof. Dr. Mießner, auch an dieser Stelle unsern verbindlichsten Dank.

[23]) Siehe dazu die Dissertation von W. Ude (Braunschweig 1926).

und Leber. In den anderen Organen wurde nicht mit der Tripelnitrit-reaktion geprüft. Bei einem Hunde wurde untersucht, ob sich das Blei vielleicht in lipoidlöslicher Form vorfände und deshalb gerade so große Giftwirkungen ausübte, in Analogie zum Quecksilber, das bei seiner Umwandlung in Quecksilberseife, d. h. also in äther- oder lipoidlösliche Form, erheblich gefährlicher für den Organismus wird. Das Gehirn eines Hundes wurde 8 Tage im Soxhletapparat mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt enthielt aber kein Blei. Auch später haben wir niemals Blei in ätherlöslicher Form auffinden können.

Die therapeutischen Mittel, die man bislang zur Heilung der Bleivergiftung vorgeschlagen hat, lassen sich in zwei Gruppen teilen. Zur ersten Gruppe gehören Narkotika, wie Atropin, Opiate, Belladonnapräparate und andere. In die zweite Gruppe gehören anorganische Salze, durch die man das Blei unlöslich auszuscheiden hoffte, also hauptsächlich Sulfate und Jodide. Wir haben uns diesem letzteren Gedankengang angeschlossen, haben aber dabei den Kreis der Mittel erweitert. Es wurden ausprobiert Natriumsulfat, Kaliumjodid, kolloide Kieselsäure und kolloider Schwefel. Sämtliche Mittel wurden in wässeriger Form intravenös verabreicht.

a) Behandlung mit Natriumsulfat.

Angewendet wurde eine 5%ige Lösung von Natriumsulfat in sterilisiertem Wasser.

Die Behandlung der bleivergifteten Hunde mit Natriumsulfat gab folgendes Ergebnis: Versuchshund 4, der 5.5 g Bleiglätte innerhalb 11 Tagen erhalten hatte, zeigte nach Behandlung mit 3 ccm 5%iger Natriumsulfatlösung zunächst eine Besserung. Aber bereits nach vier Tagen trat ein starker Rückfall ein, der sich in erneuten Tobsuchtsanfällen bemerkbar machte. Auch im Blutbilde tauchten die bereits ziemlich verschwunden gewesenen kernhaltigen Erythrozyten wieder auf. Nach einer weiteren Behandlung mit 3 ccm 5%iger Natriumsulfatlösung fand dann zusehends eine Besserung statt, die keine neuen Rückfälle brachte. Hund 5 erhielt 3.5 g Bleiglätte innerhalb 7 Tagen und zeigte nach der Behandlung mit 3 ccm 5%iger Glaubersalzlösung durchweg gutes Befinden. Bei der chemischen Untersuchung wurde in allen untersuchten Organen Blei und Kupfer nachgewiesen. Versuchshund 6 hatte innerhalb 12 Tagen 12 g Bleiglätte und 5 ccm 5%ige Natriumsulfatlösung erhalten. Auch hier wurde, wie bei Hund 4, ein Tobsuchtsanfall einige Tage nach der Sulfatbehandlung festgestellt, worauf dann eine Besserung im Allgemeinbefinden und im Blutbild eintrat. Die chemische Untersuchung ergab Kupfer in allen untersuchten Organen, während das Blei in der Milz fehlte. Der Versuchshund 7 zeigte endlich gar keine Besserung nach dem Genuß von 8 g Bleiglätte innerhalb 7 Tagen und nach der darauf folgenden Behandlung mit 5 ccm 5%iger Natriumsulfatlösung. Er blieb vollkommen apathisch, reagierte nicht auf Anruf und fraß kaum. Auch an Gewicht nahm er weiter ab.

Die chemische Untersuchung ergab in sämtlichen untersuchten Organen Blei, und zwar fällt der auf das Gesamtgewicht der einzelnen Organe berechnete Bleigehalt von der Leber über Nieren, Gehirn, Magen, Herz, Milz, Galle zur Lunge. Berechnet man auf den Bleigehalt in 100 g Organ, so fällt der Bleigehalt von der Milz über Nieren, Leber, Gehirn, Galle, Herz, Magen zur Lunge.

Die quantitativen Bestimmungen bei Hund 7 ergaben folgende Resultate:

Verarbeitetes Organ	Menge des Organs in g	Verbr. ccm $^{n}/_{100}$ Thiosulfatlösung	Blei in mg	mg Blei in 100 g Organ
Galle	33	0.46	0.32	0.97
Gehirn	70	1.70	1.17	1.67
Herz	76	1.05	0.73	0.95
Leber	435	11.29	7.80	1.79
Lunge	90	0.34	0.24	0.26
Magen	138	1.61	1.11	0.80
Milz	21	0.62	0.43	2.04
Nieren	63	1.83	1.26	2.01

Der Gesamtbleigehalt der untersuchten Organe betrug demnach 13.06 mg Blei. Der auffallend hohe Bleigehalt der Leber wurde doppelt nachgeprüft, erwies sich aber als richtig.

Zu der Frage der Behandlung der Bleivergiftung mit Glaubersalz muß bemerkt werden, daß das Ergebnis der Untersuchungen eine sichere Heilung nicht verbürgt. Dies bewiesen die vorgekommenen Tobsuchtsanfälle nach der Behandlung und das vollständige Versagen des Versuchshundes 7. Andererseits sind vom Stande der Beurteilung des Blutbildes und des Allgemeinbefindens sicherlich auch Besserungen des Krankheitszustandes erzielt.

b) Behandlung mit Kaliumjodid.

Angewendet wurde eine 10%ige Lösung von Kaliumjodid in sterilisiertem Wasser.

Bei der Jodkaliumbehandlung zeigte sich fast dasselbe Bild, wie es der Sulfathund 7 gezeigt hatte. Nach der Behandlung trat ein Tobsuchtsanfall auf, worauf dann eine Besserung im Allgemeinbefinden und im Befund des Blutbildes zu verzeichnen war. Die chemische Untersuchung ergab Blei neben Kupfer in allen Organen. Im allgemeinen schien die Wirkung des Jodkaliums dieselbe zu sein wie die des Glaubersalzes.

c) Behandlung mit kolloider Kieselsäure.

Angewendet wurde das Präparat Silacid vom Lecinwerk in Hannover, in Ampullen zu 1.1 ccm, enthaltend 1% kolloide Kieselsäure. Das Ergebnis der Silacidbehandlung war folgendes: Hund 9 erhielt 5.5 g Bleiglätte innerhalb 11 Tagen und darauf 1 ccm 1%iges Silacid, wodurch der Appetit wohl angeregt wurde. Das Blutbild zeigte aber noch zahlreiche kernhaltige Erythrozyten, ferner Leukozytose und Polychromasie. Auch nach der zweiten Behandlung mit 3 ccm 1%igem Silacid verschwanden die kernhaltigen Erythrozyten nicht vollkommen, während das Allgemeinbefinden besser erschien. Am 38. Behandlungstage wurde wieder ein erheblich schlechteres Blutbild festgestellt. Am Nachmittage trat ein so heftiger und lang andauernder Tobsuchtsanfall auf, daß der Hund getötet werden mußte. Die chemische Untersuchung ergab Blei in Leber, Gehirn und Nieren, kein Blei in Magen, Milz und Darm. Auf Grund der Erscheinungen läßt sich sagen, daß die Behandlung mit kolloider Kieselsäure keinen Erfolg verspricht.

d) Behandlung mit kolloidem Schwefel.

Angewendet wurde „Sulfur colloidale pro injectione Heyden", von dem 1 g in 50 ccm sterilisiertem Wasser angeschüttelt wurde, so daß 1 ccm der Lösung 0.001 g Schwefel enthielt.

Schon Sabbatini[24]) hat sich die Frage vorgelegt, ob der kolloide Schwefel im Körper als Schwefelwasserstoff wirkt. Er injizierte den Schwefel mit Schwermetallen, die ein schwarzes Sulfid liefern. Zur Bestätigung dieser Versuche haben wir einem Hund (10) in der linken Hinterhand 10 ccm aufgeschlämmtes Bleikarbonat (entsprechend 0.5 g Substanz) und in dem rechten Hinterschenkel dieselbe Menge Bleikarbonat im Gemisch mit 0.5 g des kolloiden Schwefels intramuskulär injiziert. Am nächsten Tage wurde der Hund vergiftet. Es zeigte sich, daß im linken Hinterschenkel das injizierte Bleikarbonat noch deutlich weiß zu erkennen war. Im übrigen waren eitrige Entzündungen festzustellen. Im rechten Hinterschenkel zogen sich durch die Muskeln in der Nähe der Injektionsstelle fein verteilte schwarze Suspensionen. Da diese zu fein verteilt waren, ließ sich das Blei chemisch darin nicht nachweisen. Auf Grund dieses Befundes kann also die Arbeit von Sabbatini bestätigt werden.

Von den drei mit kolloidem Schwefel behandelten Hunden wurden alle Organe quantitativ auf Blei untersucht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengestellt.

Das Ergebnis der Behandlung bleivergifteter Hunde mit kolloidem Schwefel war folgendes:

Versuchshund 11 diente zur Feststellung, ob die Hunde eine Injektion mit kolloidem Schwefel vertragen können. Die Frage muß

---

[24]) Atti R. Acad. di Lincei Roma 331, 435, durch Pharm. Nachrichten 2, 17 (1925).

Hund Nr.	Verarbeitetes Organ	Menge d.Organs in g	Verbr. ccm $^{n}/_{100}$ Thiosulfatlösung	Blei in mg	mg Blei in 100 g Organ
11	Gehirn . . .	90	2.45	1.70	1.88
	Herz	42	3.18	2.20	5.33
	Leber . . .	337	2.08	1.44	0.42
	Lunge	75	2.85	1.94	2.62
	Magen	95	4.00	2.76	2.91
	Milz	16	1.93	1.33	8.33
	Nieren	62	2.90	2.00	3.23
12	Galle	11	1.45	1.00	9.06
	Gehirn . . .	60	1.94	1.34	2.23
	Herz	55	0.86	0.59	1.08
	Leber	150	1.80	1.25	0.50
	Lunge	65	1.90	1.31	2.02
	Magen	60	2.10	1.45	2.42
	Milz	8	0.79	0.54	6.80
	Nieren	52	1.19	0.82	1.58
13	Galle	24	0.31	0.22	0.90
	Gehirn	77	1.24	0 86	0.99
	Herz	75	0.48	0.34	0.44
	Leber . . .	365	0.93	0.64	0.18
	Lunge . . .	162	0.65	0.45	0.44
	Magen	128	0.90	0.61	0.49
	Milz	25	0.50	0.34	1.37
	Nieren	72	1.30	0.90	1.24

bejaht werden, da nach der Behandlung mit 7 ccm kolloider Schwefellösung (0.007 g Schwefel) keinerlei Krankheitssymptome auftraten. Der Hund 11 wurde dann nach der prophylaktischen Vorbehandlung mit 12 g Bleiglätte innerhalb 12 Tagen gefüttert. Das Befinden änderte sich bis zum 12. Tage überhaupt nicht; er blieb lebhaft, wachsam und fraß gut. Am 12. Tage trat nach der Fütterung mit Bleiglätte ein Tobsuchtsanfall auf. Da der Hund an den nächsten beiden Tagen völlig apathisch war, erhielt er am 14. Tage abermals 5 ccm kolloide Schwefellösung. Der Zustand wurde schnell besser, der Hund fraß gut und war am 4. Tage nach der Injektion wieder genau so lebhaft und wachsam wie bei Beginn der Behandlung. Das Blutbild zeigte vom 4. Fütterungstage an nur vereinzelt kernhaltige Erythrozyten, die sich nicht mehr vermehrten und nach der letzten

Behandlung mit kolloidem Schwefel völlig verschwanden. Das Körpergewicht stieg während der ganzen Untersuchung dauernd von 4.5 auf 6.25 kg. Die chemische Untersuchung ergab Blei in allen untersuchten Organen, und zwar fällt der Bleigehalt des einzelnen Organs vom Magen über Herz, Nieren, Lunge, Gehirn, Leber zur Milz. Berechnet man auf 100 g des Organs, so fällt der Bleigehalt von der Milz über Herz, Nieren, Magen, Lunge, Gehirn zur Leber. Ätherlösliches Blei war im Gehirn nicht vorhanden. Auffallend hoch ist die Bleimenge, die dieser Hund bis zu den ersten äußerlichen Symptomen vertragen hatte.

Versuchshund 12 diente hauptsächlich als Vergleichshund zu Hund 11. Bis zu den ersten äußerlichen Symptomen einer Bleivergiftung erhielt er 6 g Bleiglätte innerhalb 6 Tagen. Im Vergleich also nur die Hälfte der Bleimenge, die Hund 11 erhalten hatte. Es scheint also hier die prophylaktische Vorbehandlung mit kolloidem Schwefel nicht ohne Wirkung geblieben zu sein. Hund 12 bekam dann eine Injektion von 5 ccm kolloider Schwefellösung, worauf sich das Allgemeinbefinden erheblich besserte. Der Hund, der vorher nicht mehr fraß, zeigte schon am nächsten Tage guten Appetit. Das Körpergewicht, das von 7 auf 5 kg gesunken war, stieg innerhalb 8 Tagen nach der Schwefelinjektion wieder auf seine anfängliche Höhe, und die vorher zahlreich vorhandenen kernhaltigen Erythrozyten verschwanden vollkommen. Die Haartracht wurde wieder glatt und glänzend. Die chemische Untersuchung ergab Blei in allen untersuchten Organen. In den einzelnen Organen fällt der Bleigehalt von dem Magen über Gehirn, Lunge, Leber, Galle, Nieren, Herz zur Milz. Auf 100 g des Organs berechnet fällt der Bleigehalt von der Galle über Milz, Magen, Gehirn, Lunge, Nieren, Herz zur Leber.

Versuchshund 13 diente zum Vergleich mit dem Sulfathund 7. Hund 13 erhielt 6 g Bleiglätte innerhalb 6 Tagen und darauf 5 ccm kolloide Schwefellösung. Auch bei diesem Hund zeigte sich eine gute Wirkung des kolloiden Schwefels, während der Vergleichshund, der dieselbe Menge Bleiglätte und 5 ccm 5%ige Glaubersalzlösung erhalten hatte, vollkommen krankhafte Erscheinungen behielt. Der chemische Befund ergab auch hier Anwesenheit von Blei in allen Organen, die untersucht wurden. Hier fällt der Bleigehalt von den Nieren über Gehirn, Leber, Magen, Lunge, Herz, Milz zur Galle; auf 100 g des Organs berechnet fällt der Bleigehalt von der Milz über Nieren, Gehirn, Galle, Magen, Lunge, Herz zur Leber.

Zusammenfassend läßt sich über die therapeutischen Versuche vorläufig sagen, daß der kolloiden Kieselsäure überhaupt keine Wirkung zugeschrieben werden kann. Bei der Behandlung mit Natriumsulfat und Kaliumjodid traten vor der endgültigen Besserung des Allgemeinbefindens und des Blutbildes Rückfälle auf. Bei einem Hunde wurde überhaupt keine therapeutische Wirkung des Natriumsulfates beobachtet. Die beste Wirkung zeigte der kolloide Schwefel. Auch prophylaktisch scheint der Schwefel einen günstigen Einfluß auszuüben. Blei konnte aber bei allen Versuchshunden in den Organen noch nachgewiesen werden.

VI. Besteht die Möglichkeit einer Bleivergiftung durch Bleisalben?

Vogt und Burkhardt[25]) glauben, daß die in dem Hautsekret vorhandene Ölsäure anorganische Bleisalze in Bleioleat überführen kann. Wenn diese Möglichkeit besteht, so müßten natürlich auch die Ölsäure und andere organische Säuren, die sich beim Ranzigwerden einer Bleisalbe bilden, fähig sein, die in der Salbe vorhandenen anorganischen Bleisalze in Bleioleat oder andere lipoidlösliche Bleisalze überzuführen. Ein ähnlicher Fall ist bereits bei der grauen Salbe bekannt, wo das metallische Quecksilber in eine giftige Quecksilberseife übergeht.

Um nun festzustellen, ob die angeblich giftige Wirkung einer Bleisalbe durch die Permeabilität der intakten Haut wie bei der Quecksilbersalbe auf der Bildung von Bleiseife beruht, wurde eine Bleisalbe acht Monate in einem geheizten Raum gelagert und davon Proben zwei Tage lang mit Äther extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand mit Salpetersäure zerstört und mittels der Tripelnitritreaktion auf Blei untersucht. Ätherlösliches Blei konnte nicht nachgewiesen werden. Es können also Vergiftungen durch die Permeabilität der intakten Haut infolge Ranzigwerdens von Bleiazetatsalben nicht entstehen.

VII. Tiervergiftungen im Innerstetal.

Im Gebiet der Innerste ereignen sich Vergiftungen an Rindern meist dadurch, daß die verfütterten Rüben nicht sorgfältig genug von Erde befreit werden. Die Rüben selbst nehmen kein Blei auf, die anhaftende Erde erwies sich immer als bleihaltig. Durch sorgfältiges Abspülen der Rüben werden sich also die Vergiftungen zwar einschränken, aber doch nicht ganz umgehen lassen, da man die direkte Aufnahme von Erde durch das Vieh nicht verhindern kann. Dabei ist es merkwürdig, daß die Vergiftungen scheinbar periodisch auftreten, daß Jahre dazwischen liegen, in denen keine Vergiftungen vorkommen. Man wird zuerst versucht sein anzunehmen, daß die Innerste durch Überschwemmung das Blei auf die Felder heraufbringt. Nun hatten wir aber einen Vergiftungsfall von mehreren Pferden zu untersuchen, die auf einer Koppel geweidet hatten, die durch einen hohen Bahndamm seit Jahrzehnten vor Überschwemmungsgefahr geschützt war. Wir können uns diesen und andere Fälle nicht anders als durch folgende Annahme erklären: Der durch jahrhundertelange Anschwemmung von Pochsand bleihaltig gewordene Erdboden bedeckt sich, wenn er vor Überschwemmungsgefahr geschützt ist, durch die Grasnarbe, durch Düngung u. a. mit einer bleifreien Schicht, die unschädlich ist. Durch steigendes Grundwasser wird aber in manchen Jahren Blei wieder von unten heraufgeschafft, wo es dann von neuem Vergiftungen hervorrufen kann.

Um diese Annahme chemisch zu stützen, haben wir zur Untersuchung besonders zwei nebeneinanderliegende Koppeln heran-

[25]) Pflügers Archiv der Physiologie **165**, 479 (1916).

gezogen, auf die seit Jahrzehnten kein Innerstewasser durch Überschwemmung heraufgespült war und auf denen sich vier Pferde mit Blei vergiftet hatten (in der Leber des einen Pferdes wurden 64 mg Blei gefunden). Neben den Koppeln floß ein kleiner Graben, auf der einen Koppel befand sich ein kleiner Tümpel. Es wurden nun folgende Proben entnommen:

1. Wasser aus dem Tümpel.
2. Wasser aus dem Graben.
3. Gras von der Koppel.
4. Wasserpflanzen aus dem Graben.
5. Erde von vier verschiedenen Stellen der Oberfläche.
6. Erde von sechs verschiedenen Schichten einer 1.20 m tiefen Grube.

Das Wasser war trübe. Die Schwebestoffe wurden sorgfältig abfiltriert. Weder das Wasser aus dem Tümpel noch aus dem Graben enthielt Blei, dagegen waren die Schwebestoffe, also der Filterrückstand bleihaltig. Das Gras von der Koppel war bleifrei, ebenso die sorgfältig abgespülten Wasserpflanzen aus dem Graben. Diese Pflanzen besaßen aber viel fest anhaftende Erde, die getrennt untersucht wurde. Sie enthielt relativ viel wasserunlösliches Blei, aber kein wasserlösliches Blei mehr.

Bei sämtlichen Erdproben war der Heißwasserauszug neutral gegen Methylorange und Phenolphthalein und enthielt kein wasserlösliches Blei. Salpeterlösliches Blei war in allen Proben vorhanden. Die quantitativen Ergebnisse sind in der Tabelle (S. 737) zusammengestellt.

Die Erdproben, die an verschiedenen Stellen entnommen waren, unterscheiden sich in ihrem Bleigehalt erheblich. Die Erdproben der verschieden tiefen Schichten zeigen sowohl in ihrem Gesamtgehalt als auch in dem Gehalt an leichtlöslichem Blei kaum einen erheblichen Unterschied, höchstens wäre eine geringe, mit der Tiefe zunehmende Steigerung des Gehaltes an gesamtem und leichtlöslichem Blei zu bemerken, was unsere obige Annahme stützen würde. Es werden die Bodenverhältnisse im Innerstetal weiter untersucht werden.

VIII. Adsorptionsversuche mit Bleilösungen.

Um die Frage zu klären, ob das Grundwasser an der Veränderung des Bleigehaltes einen Anteil hat, wurde die Adsorptionsfähigkeit von Bleilösungen gegenüber Tierblut- und Pflanzenkohle, Talkum, Kaolin und Erdproben mit verschiedenem Phosphorsäuregehalt untersucht. An Bleilösungen wurden drei verschiedene Lösungen verwendet:

1. Bleichloridlösung, enthaltend 0.5867 g = 0.4381 g Pb in 100 ccm.
2. Bleiazetatlösung, enthaltend 0.8020 g = 0.4381 g Pb in 100 ccm.
3. Bleinitratlösung, enthaltend 0.7003 g = 0.4381 g Pb in 100 ccm.

Die Bodenproben wurden uns vom Agrikulturchemischen Institut der Bayerischen Hochschule für Landwirtschaft und Brauerei in

Weihenstephan liebenswürdigerweise zur Verfügung gestellt, wofür wir Herrn Prof. Niklas auch an dieser Stelle verbindlichst danken.

Herkunft der Erdprobe	Tiefe der Lagestelle	Farbe	Feuchtigkeit %	Gesamtbleigehalt feucht. Erde %	Gesamtbleigehalt trockn. Erde %	Leichtlösliches Blei feucht. Erde %	Leichtlösliches Blei trockn. Erde %	Qualitative Untersuchung
Koppel 1	Grasnarbe	gelblichbraun	29.62	0.12	0.17	—	—	*Heißwasserauszug:* neutral, kein wasserlösl. Blei vorhanden
Koppel 2	unter der Grasnarbe		0.40	0.74	0.81	—	—	
unbed. Stelle Koppel 1	oberste Schicht		10.58	0.51	0.57	—	—	
unbed. Stelle Koppel 2	oberste Schicht		11.69	0.21	0.23	—	—	
Schicht I	25 cm	gelblichbraun	5.85	1.03	1.10	0.57	0.60	*Heißwasserauszug:* kein wasserlösl. Blei *Alkaliaufschluß:* Pb, Fe, Al, Ca, Mg, K, Na, (Cu) u. H_2CO_3, HCL, H_4SiO_4, HNO_3, (H_3PO_4)
Schicht II	50 cm	braun	10.98	0.99	1.10	0.55	0.62	
Schicht III	75 cm	etwas heller als II	8.43	0.95	1.04	0.56	0.61	
Schicht IV	90 cm	graubraun	10.60	1.06	1.18	0.59	0.66	
Schicht V	110 cm	dunkelbraun	18.97	1.00	1.23	0.63	0.78	
Schicht VI	120 cm	etwas dunkler als II	13.90	1.03	1.20	0.63	0.73	

Die Phosphorsäurezahlen der einzelnen Böden waren folgende:

Boden Nr.	Gesamt-P_2O_5 %	Zitratlösl.-P_2O_5 %	Relative Löslichkeit	Wurzellösliche mg P_2O_5 in 100 g Feinerde.
XXI	0.1975	0.0606	30.7	20.2
XXII	0.1707	0.0207	12.1	4.9
XXIII	0.1587	0.0282	17.8	11.2
XXIV	0.2577	0.1109	43.0	16.4
XI	0.1579	0.0181	11.5	3.86

Von den nächsten fünf Böden war nur die wurzellösliche Phosphorsäurezahl nach der Methode Neubauer bekannt.

Boden Nr.	Wurzellösliche P_2O_5
2379	9.0 mg P_2O_5 in 100 g Feinerde.
2381	5.5 mg P_2O_5 in 100 g Feinerde.
2359	9.3 mg P_2O_5 in 100 g Feinerde.
2526	2.1 mg P_2O_5 in 100 g Feinerde.
48 N	23.6 mg P_2O_5 in 100 g Feinerde.

Die Messung des Adsorptionsvermögens geschah mittels des Interferometers; eine Methode, die zum ersten Male von Marc[26]) benutzt und später auch von Wolf[27]) für die Technik empfohlen wurde. Die Messung des Adsorptionsvermögens geschah in dieser Arbeit folgendermaßen:

Je 5 ccm einer Bleilösung wurden mit einer Einwage des Adsorbens 5 Minuten im Reagenzglase mit der Hand geschüttelt, durch ein trockenes Filter abfiltriert und gegen Wasser gemessen, das gleichzeitig mit derselben Menge Adsorbens genau so behandelt wurde. Dies geschah mit der Absicht, Fälschungen der Resultate zu vermeiden, die etwa dadurch entstehen würden, daß einzelne Stoffe aus dem Adsorbens in Lösung gehen könnten. Die Berechnung der adsorbierten Prozente Blei aus der abgelesenen Trommelzahl erfolgte nach folgendem Beispiel:

Wenn die ursprüngliche Bleichloridlösung eine Ablesung von 453 Trommelzahlen und die mit dem Adsorbens behandelte Bleichloridlösung gegen Wasser und Adsorbens gemessen 245 Trommelteile ergab, so war durch Adsorption eine Verminderung um 208 Trommelteile oder $\frac{100 . 208}{453} = 45.9\%$ eingetreten nach der Gleichung:

456 : 208 (Abnahme) $=$ 100 : x (Adsorptionskraft des betreffenden Adsorbens).

Die Adsorptionsversuche ergaben folgendes Ergebnis:

1. Bei Verwendung der Bleichloridlösung.

Menge des Adsorbens	Tierblutkohle		Menge des Adsorbens	Pflanzenkohle		Menge des Adsorbens	Talkum		Menge des Adsorbens	Bolus alba	
	Trommel	ads. %		Trommel	ads. %		Trommel	ads. %		Trommel	ads. %
0.0 g	453	—	0.0 g	453	—	0.0 g	453	—	0.0 g	458	—
0.1 g	325	*28.3*	0.1 g	366	*19.2*	0.1 g	439	*3.1*	0.1 g	439	*3.1*
0.2 g	289	36.2	0.2 g	330	27.2	0.2 g	430	5.1	0.2 g	432	4.6
0.3 g	245	*45.9*	0.3 g	292	*35.5*	0.3 g	423	*6.6*	0.3 g	426	*6.0*
						1 g	379	*16.3*	1 g	381	*15.9*

[26]) Marc, Kolloidzeitschr. 14, 206 (1914).
[27]) O. Wolf, Kolloidzeitschr. 32, 17 (1923).

Bodenprobe	0.1 g Adsorbens		0.2 g Adsorbens		0.3 g Adsorbens		1 g Adsorbens	
	Trommel	ads. %	Trommel	ads. %	Trommel	ads. %	Trommel	ads. %
XXI	401	*11.5*	403	*11.0*	402	*11.3*	361	*20.3*
XXII	404	*10.8*	402	*11.3*	406	*10.4*	359	*20.8*
XXIII	406	*10.4*	409	*11.8*	401	*11.5*	362	*20.1*
XXIV	405	*10.6*	401	*11.5*	401	*11.5*	361	*20.3*
XI	404	*10.8*	403	*11.0*	403	*11.0*	361	*20.3*
2379	401	*11.5*	400	*11.8*	402	*11.3*	359	*20.8*
2381	403	*11.0*	402	*11.3*	407	*10.2*	362	*20.1*
2359	405	10.6	402	11.3	405	10.6	362	20.1
2526	402	*11.3*	401	*11.5*	403	*11.0*	360	*20.5*
48 N	404	*10.8*	403	*11.0*	403	*11.0*	361	*20.3*

2. Bei Verwendung der Bleiazetatlösung.

Menge des Adsorbens	Tierblutkohle		Menge des Adsorbens	Pflanzenkohle		Menge des Adsorbens	Talkum		Menge des Adsorbens	Bolus alba	
	Trommel	ads. %		Trommel	ads. %		Trommel	ads. %		Trommel	ads. %
0 g	224	—	0 g	224	—	0 g	224	—	0 g	224	—
0.1 g	107	*52.2*	0.1 g	116	*48.2*	0.1 g	221	—	0.1 g	222	—
0.2 g	71	*68.3*	0.2 g	81	*63.8*	0.2 g	213	4.9	0.2 g	215	4.0
0.3 g	32	*85.7*	0.3 g	41	*81.7*	0.3 g	208	7.1	0.3 g	206	8.0
						1 g	194	13.4	1 g	192	14.3

Von den Bodenproben wurden nur einige untersucht.

Bodenprobe	0.1 g Adsorbens		0.2 g Adsorbens		0.3 g Adsorbens		1 g Adsorbens	
	Trommel	ads. %	Trommel	ads. %	Trommel	ads. %	Trommel	ads. %
XXI	196	*12.5*	193	*13.8*	194	*13.4*	162	*26.7*
XXIII	193	*13.8*	194	*13.4*	194	*13.4*	162	*26.7*
XI	195	*13.0*	193	*13.8*	192	*14.3*	159	*29.0*
2526	196	*12.5*	195	*13.0*	193	*13.8*	162	*26.7*

3. Bei Verwendung von Bleinitratlösung.

Menge des Adsorbens	Tierblutkohle		Menge des Adsorbens	Pflanzenkohle		Menge des Adsorbens	Talkum		Menge des Adsorbens	Bolus alba	
	Trommel	ads. %		Trommel	ads. %		Trommel	ads. %		Trommel	ads. %
0 g	234	—	0 g	234	—	0 g	234	—	0 g	234	—
0.1 g	177	*24.4*	0.1 g	191	*18.4*	0.1 g	—	—	0.1 g	—	—
0.2 g	130	*44.5*	0.2 g	152	*35.0*	0.2 g	—	—	0.2 g	—	—
0.3 g	92	*60.7*	0.3 g	110	*53.0*	0.3 g	231	—	0.3 g	231	—
						1 g	224	*4.3*	1 g	223	*4.7*

Von den Bodenproben wurden nur einige untersucht.

Bodenprobe	0.1 g Adsorbens		0.2 g Adsorbens		0.3 g Adsorbens		1 g Adsorbens	
	Trommel	ads. %	Trommel	ads. %	Trommel	ads. %	Trommel	ads. %
XXI	211	*9.8*	210	*13.6*	211	*9.8*	196	*20.5*
XXIII	209	*10.7*	212	*9.4*	212	*9.4*	184	*21.4*
XI	213	*9.0*	213	*9.0*	211	*9.8*	186	*20.5*
2526	210	*10.3*	210	*10.3*	213	*9.0*	185	*20.9*

Aus den Adsorptionsversuchen geht hervor, daß die einzelnen Bodenproben stets die gleiche Adsorptionsfähigkeit zeigten. Der Phosphorsäuregehalt der Erde spielt also keine Rolle. Von den andern Adsorbentien hatte Tierblutkohle die höchste Adsorptionsfähigkeit, Talkum und Kaolin verhielten sich gleichmäßig. Die Adsorptionsfähigkeit stieg ziemlich regelmäßig mit der Menge des Adsorbens. Bei 0.1 g Tierblut- und Pflanzenkohle wurde von der Bleiazetatlösung am meisten, von der Bleinitratlösung am wenigsten adsorbiert, während bei 0.3 g derselben Adsorbentien von der Bleichloridlösung am wenigsten Blei adsorbiert wurde. Talkum und Kaolin zeigten in kleinen Mengen bei der Bleinitratlösung überhaupt keine Adsorptionsfähigkeit, während bei der Bleichloridlösung die Adsorption deutlich meßbar war.

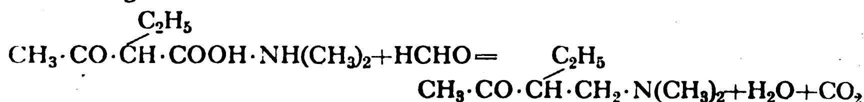
Die Durchführung der vorliegenden Arbeit wurde uns dadurch ermöglicht, daß das Ministerium für Landwirtschaft, Domänen und Forsten dankenswerterweise Geldmittel zur Verfügung gestellt hatte. Die Weiterführung wird uns dadurch gewährleistet, daß der Landwirtschaftliche Hauptverein in Hildesheim uns in großzügiger Weise seine Unterstützung zugesagt hat, wofür wir schon an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank sagen.

148. C. Mannich und K. Curtaz: Über die Synthese von 1,3-Ketobasen aus β-Ketosäuren, Aminen und Formaldehyd.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Frankfurt a. M.)

Eingegangen am 29. September 1926.

Wie C. Mannich und M. Bauroth[1]) gefunden haben, erfolgt bei der Einwirkung von Formaldehyd auf äthylazetessigsaures Dimethylamin Bildung einer β-Ketobase im Sinne folgender Gleichung:



Die Reaktion war bisher nur an zwei Beispielen durchgeführt worden. Es schien nicht unwahrscheinlich, daß sich nach der gleichen Methode ganz allgemein β-Ketobasen herstellen lassen würden. Diese verdienen aber insofern ein gewisses Interesse, als sie durch Reduktion in β-Alkoholbasen übergehen, die geeignete Ausganssubstanzen für die Gewinnung anästhetisch wirkender Stoffe sind; denn bei der Veresterung derartiger 1,3-Alkoholbasen mit Benzoesäure oder p-Aminobenzoesäure tritt sehr häufig anästhetische Wirkung auf. Z. B. ist das Tutocain ein in diese Reihe gehörender Stoff.

Man erkennt ohne weiteres, daß die angeführte Reaktion mehrfacher Abänderungen fähig ist. Zunächst können an Stelle der Äthylazetessigsäure andere monosubstituierte Azetessigsäuren verwendet werden. Ferner war zu versuchen, ob nicht auch die unsubstituierte Azetessigsäure oder ähnliche β-Ketosäuren, wie die Benzoylessigsäure, sich für die Synthese eigenen würden. Ebenso war eine Variation der basischen Komponente möglich. Daß an Stelle des Dimethylamins andere aliphatische sekundäre Amine mit Erfolg würden angewandt werden können, war anzunehmen. Auch zyklische sekundäre Amine vom Typus des Piperidins schienen Erfolg zu versprechen. Hingegen war es immerhin zweifelhaft, ob primäre Amine oder das Ammoniak in der gewünschten Weise reagieren würden.

Die meisten der vorstehend erörterten Fälle sind in der vorliegenden Arbeit experimentell untersucht worden. Für die Ausführung der Reaktion ist es nicht nötig, die zersetzlichen β-Ketosäuren zu isolieren, vielmehr genügt es, durch Verseifung der Ester (mit etwas mehr als der berechneten Mengen 2.5%iger wässeriger Kalilauge durch zweitägiges Stehenlassen bei niederer Temperatur) eine Lösung der Kalisalze der β-Ketosäuren zu bereiten und durch Zusatz weniger Tropfen Salzsäure zu neutralisieren. Bei Einhaltung dieser Bedingungen tritt Ketonspaltung in erheblichem Maße nicht ein[2]).

---

[1]) B. 57, 1108 (1924).
[2]) Vgl. z. B. Ceresole, B. 15, 1874 (1882).

In den so gewonnenen Lösungen der Kalisalze erfolgt auf Zusatz der äquivalenten Menge von salzsaurem Amin Umsetzung zu Kaliumchlorid und dem Aminsalz der betreffenden β-Ketosäure. Fügt man nunmehr zu der zweckmäßig stark gekühlten Flüssigkeit Formaldehyd hinzu, so beginnt alsbald Kondensation. Als Zwischenprodukte dürften dabei Aminoketosäuren im Sinne folgender Gleichung auftreten:



$$CH_3 \cdot CO \cdot CH(R) \cdot COOH \cdot NH(R)_2 + HCHO = CH_3 \cdot CO \cdot C(R)(CH_2 \cdot N(R)_2) \cdot COOH + H_2O$$

Diese sind aber nicht beständig, sondern zerfallen alsbald in Kohlensäure und eine β-Ketobase. Demgemäß wird die anfangs neutrale Flüssigkeit nach dem Zusatz des Formaldehyds alsbald alkalisch. Man fügt daher in kleinen Mengen konzentrierte Salzsäure hinzu und erhält dadurch die Flüssigkeit dauernd schwach sauer. Bei jedesmaligem Zusatz von Salzsäure entwickelt sich reichlich Kohlensäure. Die Reaktion ist beendet, wenn die Flüssigkeit dauernd sauer bleibt und die Kohlensäureentwicklung aufhört; dazu wird meistens etwa die theoretisch erforderliche Menge Salzsäure verbraucht. Der Kondensationsvorgang dauert gewöhnlich 1—2 Stunden.

Zur Isolierung der in dem Reaktionsprodukt in Form ihrer salzsauren Salze enthaltenen β-Ketobasen engt man die ziemlich verdünnte Lösung im Vakuum bis zur beginnenden Kristallisation des Kaliumchlorids ein, macht dann mit Kalilauge bzw. Kaliumkarbonat stark alkalisch, äthert die Basen aus und destilliert sie im Vakuum. Häufig ist es zweckmäßig, vor dem Zusatz des Kaliumkarbonats Natriumbisulfit zuzufügen, um freien oder locker (z. B. als Methylenbispiperidin gebundenen) Formaldehyd unschädlich zu machen.

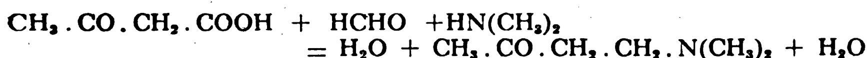
In den einfachsten Fällen, wenn monosubstituierte Azetessigsäuren (Methyl-, Äthyl-, Allyl-, Benzylazetessigsäure) und sekundäre Basen (Dimethylamin, Diäthylamin, Dipropylamin, Piperidin) in Anwendung gebracht werden, gelingt die Synthese glatt mit Ausbeuten von meist 40—60% der Theorie. Diese neuen β-Ketobasen sind stark alkalisch reagierende, im Vakuum unzersetzt destillierbare Öle. Der Ketoncharakter läßt sich durch Bildung von Oximen nachweisen.

Wenn man diese Ketobasen der Reduktion unterwirft, so entsteht im allgemeinen ein Gemisch von zwei stereoisomeren Alkoholbasen, denn bei der Reduktion bildet sich ein zweites asymmetrisches Kohlenstoffatom. Die durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf die Alkoholbasen leicht zu erhaltenden salzsauren Salze der Benzoesäureester sind daher nicht einheitlich; eines der beiden Stereoisomeren hat sich durch fraktionierte Kristallisation meist in reinem Zustande herausarbeiten lassen.

Die Benzoesäureester der Alkoholbasen, besonders der unter Verwendung von Benzylazetessigester gewonnenen, erwiesen sich zum Teil als außerordentlich kräftige Anästhetika, die an Stärke das Kokain noch übertrafen; indessen zeigten sie gleichzeitig nicht unbeträchtliche Reizwirkung, was ihre praktische Anwendung er-

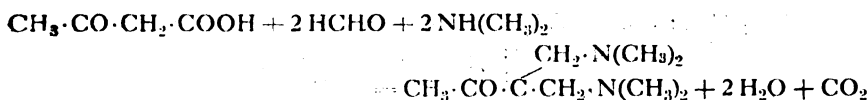
schweren dürfte. Auch den *p*-Aminobenzoesäureestern, die verschiedentlich dargestellt wurden, kommen anästhetische Eigenschaften zu.

Bei Verwendung der nicht substituierten Azetessigsäure verläuft die Kondensation, wie vorauszusehen, nach zwei Richtungen. Bringt man azetessigsaures Dimethylamin und Formaldehyd in Reaktion, so entstehen zwei basische Produkte nebeneinander. Das eine, dessen Bildung sich aus folgender Gleichung ergibt:



$$CH_3.CO.CH_2.COOH + HCHO + HN(CH_3)_2 = H_2O + CH_3.CO.CH_2.CH_2.N(CH_3)_2 + H_2O$$

ist das bereits bekannte Dimethylaminobutanon[3]). Die zweite, höher siedende Base ist ein Diamin und dadurch entstanden, daß beide Wasserstoffatome der sauren Methylengruppe in Reaktion getreten sind. Diese Base entsteht somit nach folgender Gleichung:



$$CH_3\cdot CO\cdot CH_2\cdot COOH + 2\,HCHO + 2\,NH(CH_3)_2 = CH_3\cdot CO\cdot C{<}^{CH_2\cdot N(CH_3)_2}_{CH_2\cdot N(CH_3)_2} + 2\,H_2O + CO_2$$

Auch die Benzoylessigsäure, $C_6H_5.CO.CH_2.COOH$, läßt sich durch Kondensation mit Piperidin bzw. Dimethylamin und Formaldehyd in die entsprechenden Ketobasen überführen:



$$C_6H_5.CO.CH_2.CH_2.NC_5H_{10};\ C_6H_5.CO.CH_2.CH_2.N(CH_3)_2.$$

Besonders die Kondensation mit Piperidin verläuft sehr glatt und liefert eine Ausbeute von 90% der Theorie. Beide Basen sind übrigens schon auf anderem Wege erhalten worden[4]).

Recht unbefriedigend sind die Ergebnisse, wenn man primäre Basen für die Synthese verwendet. Bei der Einwirkung von Formaldehyd auf äthylazetessigsaures Methylamin oder auf azetessigsaures Methylamin entstehen zwar Ketobasen, die Reaktionsprodukte sind jedoch kompliziert zusammengesetzte, schwer zu trennende Gemische leicht veränderlicher Substanzen, so daß die erzielten Erfolge bescheiden waren; von einer Wiedergabe der Resultate wird daher abgesehen.

Beschreibung der Versuche.

1-N-Piperidino-2-benzyl-butanon-(3).



$$CH_3.CO.CH(CH_2.C_6H_5).CH_2.NC_5H_{10}.$$

33 g (0.15 Mol.) Benzylazetessigester wurden mit 380 ccm 2.5%iger Kalilauge (etwas mehr als der berechneten Menge) einige Zeit kräftig geschüttelt, bis sich die Hauptmenge des Esters gelöst hatte. Die Mischung blieb dann bei niederer Temperatur zwei Tage unter bisweiligem Umschütteln stehen und wurde, nachdem etwas

---

[3]) Archiv d. Pharm. 255, 261 (1917).

[4]) C. Mannich und D. Lammering, B. 55, 3510 (1922); C. Mannich und G. Heilner, B. 55, 356 (1922).

nicht gelöstes Öl (Benzylazeton) abgetrennt war, mit Salzsäure neutralisiert. Es erfolgte nunmehr Zusatz von 18.3 g (0.15 Mol.) salzsaurem Piperidin und 15 ccm 30%iger Formaldehydlösung zu der gut gekühlten Flüssigkeit. Nachdem alles in Lösung gegangen war, trat alsbald alkalische Reaktion ein, die durch Zugabe von kleinen Mengen starker Salzsäure jedesmal aufgehoben wurde, wobei lebhaft Kohlensäure sich entwickelte. Im ganzen wurden zur Beendigung der Reaktion 10 ccm konzentrierte Salzsäure benötigt. Nach dem Ausäthern eines in geringer Menge obenauf schwimmenden Nebenproduktes wurde mit starker Kalilauge alkalisch gemacht und die Ketobase ausgeäthert. Bei der fraktionierten Destillation konnte nach einem geringen Vorlauf (Methylenbispiperidin) die Hauptmenge bei 180—183° und 14 mm gewonnen werden. Ausbeute 17 g. Die Base riecht eigenartig und ist schwer löslich in Wasser. Das salzsaure Salz kristallisiert aus Azeton in glänzenden Blättchen und schmilzt bei 145°. Es ist leicht löslich in Wasser.

0.1310 g Sbst.: 0.3258 g CO_2, 0.1021 g H_2O. — 0.1736 g Sbst.: 0.088 g AgCl.

$C_{16}H_{24}ONCl$. Ber.: C 68.16, H 8.59, Cl 12.59.
Gef.: C 67.9, H 8.7, Cl 12.6.

Salzsaures Salz des Oxims. 2.45 g Base wurden unter Kühlung mit einer konzentrierten wässerigen Lösung von 0.7 g salzsaurem Hydroxylamin versetzt. Unter Erwärmung trat alsbald Reaktion ein, wobei das ganze zu einem Kristallbrei erstarrte. Der Körper wurde mehrmals aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Er hatte den Schmp. 216—217° und war leicht löslich in Alkohol, schwerer in Wasser.

0.1142 g Sbst.: 9.3 ccm N (15°, 762 mm).

$C_{16}H_{25}ON_2Cl$. Ber.: N 9.44.
Gef.: N 9.6.

1-N-Piperidino-2-benzyl-butanol-(3).

$CH_3 . CH(OH) . CH(CH_2 . C_6H_5) . CH_2 . NC_5H_{10}$.

6 g Ketobase wurden mit 3 g aktiviertem Aluminium in 100 ccm feuchtem Äther der Reduktion unterworfen. Als die Wasserstoffentwicklung nachließ, fügte man nochmals 3 g aktiviertes Aluminium hinzu und erwärmte zum Sieden. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wurde der Schlamm vom Aluminiumhydroxyd im Soxhlet 24 Stunden lang mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung hinterließ 5 g farbloses Öl, das nach einigem Stehen im Exsikkator zu einer kristallinischen Masse erstarrte, die auf Ton abgepreßt wurde. Der erhaltene Aminoalkohol — eines der beiden möglichen Isomeren — ließ sich aus der dreifachen Menge Petroläther umkristallisieren und hatte den Schmelzpunkt 62°.

0.1540 g Sbst.: 0.4396 g CO_2, 0.1470 g H_2O. — 0.1790 g Sbst.: 9.6 ccm N (27°, 758 mm).

$C_{16}H_{25}ON$. Ber.: C 77.67, H 10.19, N 5.67.
Gef.: C 77.8, H 10.4, N 5.9.

Salzsaures Salz des Benzoesäureesters. 2.3 g Alkoholbase wurden in 5 ccm Chloroform gelöst und unter Kühlung mit 1.4 g Benzoylchlorid versetzt. Nach kurzer Zeit erstarrte der

Ansatz zu einem Kristallbrei. Das Salz kristallisierte aus Azeton in feinen Nadelbüscheln vom Schmp. 187.5°. Es besaß anästhesierende Wirkung.

0.1544 g Sbst.: 0.0568 g AgCl.

$C_{22}H_{30}O_2NCl$. Ber.: Cl 9.15.
Gef.: Cl 9.1.

1-Diäthylamino-2-benzyl-butanon-(3).

$CH_3 . CO . CH(CH_2 . C_6H_5) . CH_2 . N(C_2H_5)_2$.

Die aus benzylazetessigsaurem Diäthylamin und Formaldehyd in einer Ausbeute von 46% der Theorie gewonnene Ketobase bildet eine aminartig riechende, farblose, in Wasser kaum lösliche Flüssigkeit, die bei 16 mm zwischen 157 und 162° destilliert. Ihr salzsaures Salz ist zerfließlich und konnte nicht kristallinisch erhalten werden.

1-Diäthylamino-2-benzyl-butanol-(3).

$CH_3 . CH(OH) . CH(CH_2 . C_6H_5) . CH_2 . N(C_2H_5)_2$.

Die Ketobase läßt sich mit Aluminiumamalgam in feuchtem Äther gut zur Alkoholbase reduzieren. Diese siedet bei 16 mm zwischen 164 und 174° und bildet ein schwach aminartig riechendes Öl. Sie ist wahrscheinlich ein Gemisch von zwei Diastereomeren.

Salzsaures Salz des Benzoesäureesters. 4.7 g Alkoholbase, gelöst in 5 ccm Chloroform, wurden mit einer Mischung von 3.4 g Benzoylchlorid in 5 ccm Chloroform versetzt. Nach 24stündigem Stehen war das entstandene salzsaure Salz auskristallisiert. Es wurde zunächst aus der doppelten Menge absolutem Alkohol, dann aus viel Azeton umkristallisiert. Das Salz bildete dann zarte seidenglänzende, stark anästhesierende Nadeln, die bei 187—190° schmolzen. Es war leicht löslich in Alkohol, ziemlich schwer in kaltem Wasser.

0.1880 g Sbst.: 0.0713 g AgCl.

$C_{22}H_{30}O_2NCl$ Ber.: Cl 9.44
Gef.: Cl 9.4.

Salzsaures Salz des *p*-Nitrobenzoesäureesters. 5.9 g Alkoholbase wurden tropfenweise in eine Lösung von 5.6 g *p*-Nitrobenzoylchlorid in 50 ccm Benzol eingetragen, wobei sich die Lösung erwärmte. Zur Beendigung der Reaktion wurde noch eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Beim Erkalten schied sich das Salz kristallinisch ab (8.4 g). Durch Umkristallisieren aus wenig absolutem Alkohol wurden 6.2 g einheitliche, schwach gelblich gefärbte Nadeln vom Schmp. 191—193° erhalten.

0.1819 g Sbst.: 0.0615 g AgCl.

$C_{22}H_{29}O_4N_2Cl$. Ber.: Cl. 8.43.
Gef.: Cl 8.4.

Salzsaures Salz des *p*-Aminobenzoesäureesters. 4 g salzsaures Salz des Nitroesters wurden in 80 ccm Wasser unter gelindem Erwärmen gelöst und mit palladinierter Tierkohle und Wasserstoff geschüttelt. Die anfangs sehr flott verlaufende Reduktion war nach 12 Stunden beendet. Die Wasserstoffaufnahme betrug

690 ccm. Die filtrierte Flüssigkeit wurde im Vakuum zur Trockne gebracht und der Rückstand aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Das Salz bildet schwach gelblich gefärbte Prismen vom Schmp. 211 bis 213°. Der Körper ist ein Anästhetikum.

0.1769 g Sbst.: 0.0654 g AgCl.

$C_{22}H_{31}O_2N_2Cl$. Ber.: Cl 9.07.
Gef.: Cl 9.15.

1-Dimethylamino-2-allyl-butanon-(3).

$CH_3 . CO . CH(C_3H_5) . CH_2 . N(CH_3)_2$.

85 g (0.5 Mol.) Allylazetessigester wurden mit einer Lösung von 33.6 g (0.6 Mol.) Kaliumhydroxyd in 1350 ccm Wasser etwa 5 Minuten geschüttelt, bis die Hauptmenge des Esters in Lösung gegangen war, und dann unter öfterem Umschütteln bei niederer Temperatur zwei Tage stehen gelassen. Durch Ketonspaltung entstandenes Allylazeton wurde nach Neutralisation abgetrennt. Dann wurden 41 g (0.5 Mol.) salzsaures Dimethylamin in der Flüssigkeit gelöst und 50 g (0.5 Mol.) 30%ige Formaldehydlösung zugesetzt. Das Gemisch nahm bald alkalische Reaktion an; durch Zusatz von konzentrierter Salzsäure wurde es immer schwach sauer gehalten, wobei starke Kohlensäureentwicklung zu bemerken war. Die schwach saure Lösung blieb über Nacht stehen und wurde am nächsten Tage im Vakuum bis auf 300 ccm eingedampft, wobei mit den ersten Anteilen Wasser noch 10 ccm Allylazeton übergingen. Nun erfolgte ein Zusatz von 50 ccm Natriumbisulfitlösung, um überschüssigen Formaldehyd zu binden; nach 2 Stunden wurden die basischen Bestandteile mit Kaliumkarbonat in Freiheit gesetzt, mit Äther aufgenommen und destilliert. Der Siedepunkt lag unter 14 mm Druck bei 75—78°. Die Base war ein farbloses Öl von aminartigem Geruch, das in Wasser nicht ganz unlöslich war. Ausbeute 29 g. Die Salze erwiesen sich als durchweg äußerst zerfließlich, nur das Pikrat kristallisierte gut in gelben Nadeln vom Schmp. 110°.

0.1810 g Sbst.: 0.4618 g CO_2, 0.1792 g H_2O.

$C_9H_{17}ON$. Ber.: C 69.61, H 11.05.
Gef.: C 69.6, H 11.1.

Salzsaures Salz des Oxims. Es war leicht durch Eintrocknenlassen seiner Lösung, die durch Mischen der Ketobase mit einer wässerigen Lösung der berechneten Menge salzsauren Hydroxylamins erhalten worden war, im Exsikkator zu gewinnen. Es kristallisierte aus 90%igem Isopropylalkohol in farblosen Prismen vom Schmp. 154°.

0.1807 g Sbst.: 0.3454 g CO_2, 0.1512 g H_2O. — 0.1656 g Sbst.: 19.3 ccm N (19.5°, 753 mm). — 0.2150 g Sbst.: 20.97 ccm $n/_{20}$ $AgNO_3$-Lösung.

$C_9H_{19}N_2OCl$. Ber.: C 52.27, H 9.27, N 13.56, Cl 17.16.
Gef.: C 52.1, H 9.4, N 13.5, Cl 7.3.

1-N-Piperidino-2-allyl-butanon-(3).

$CH_3 . CO . CH(C_3H_5) . CH_2 . NC_5H_{10}$.

Die Darstellung dieser Ketobase erfolgte durch Kondensation von allylazetessigsaurem Piperidin mit Formaldehyd. Vor der Isolierung

der Base muß Zusatz von Natriumbisulfitlösung erfolgen, wenn man die Base einigermaßen rein erhalten will. Sonst scheidet sich das überschüssige Piperidin als Methylenbispiperidin mit ab, dessen Siedepunkt (115° bei 16 mm) dem der Ketobase so nahe liegt, daß eine Trennung der beiden Basen durch Destillation praktisch nicht möglich ist.

Die abgeschiedene Base siedete unter 12 mm Druck bei 115—130°. Die Ausbeute schwankte zwischen 30 und 45% der Theorie.

Die aus reinem bromwasserstoffsauren Salz isolierte Base siedete unter 12 mm Druck bei 121°. Sie war ein wasserhelles Öl von schwachem, nicht unangenehmem Geruch, das in Wasser nicht merklich löslich war. Die Haltbarkeit war begrenzt.

Das bromwasserstoffsaure Salz erhält man durch Neutralisation der Base mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure unter guter Kühlung und Eindunstenlassen des Sirups im Vakuumexsikkator. Der trockene Salzrückstand kristallisierte aus heißem Essigester (1 : 3) in farblosen, meist drusenförmig angeordneten Tafeln vom Schmelzpunkt 118°. Sie waren leicht löslich in Wasser, Äthyl- und Methylalkohol und Chloroform, schwerer in Azeton und Essigester.

0.2386 g Sbst.: 10.4 ccm N (23°, 767 mm). — 0.2152 g Sbst.: 0.1465 g AgBr.

$C_{12}H_{22}ONBr$. Ber.: N 5.08, Br 28.94.
Gef.: N 5.1, Br 29.0.

Salzsaures Salz des Oxims. 1.7 g (0.009 Mol.) Ketobase wurden mit einer stark gekühlten Lösung von 0.7 g (0.01 Mol.) salzsaurem Hydroxylamin in 1.5 ccm Wasser so lange geschüttelt, bis die Base in Lösung ging. Nach etwa 3 Stunden zeigten sich die ersten Kristalle, nach 24 Stunden war die ganze Lösung zu einem Kristallbrei erstarrt. Durch Umkristallisieren aus 90%igem Isopropylalkohol erhielt man farblose Prismen vom Schmp. 192—193°, die in Wasser und Alkohol in der Kälte schwer löslich waren.

0.1441 g Sbst.: 11.85 ccm $n/_{20}$ $AgNO_3$-Lösung. — 0.1332 g Sbst.: 13.2 ccm N (22°, 760 mm).

$C_{12}H_{23}ON_2Cl$. Ber.: Cl 14.38, N 11.36.
Gef.: Cl 14.6, N 11.5.

1-N-Piperidino-2-allyl-butanol-(3).

20 g frisch destilliertes Piperidino-allyl-butanon wurden mit Aluminiumamalgam in feuchtem Äther nach Wislicenus reduziert. Der Aluminiumhydroxydschlamm wurde im Soxhletapparat mit Äther extrahiert und der Ätherrückstand destilliert. Der Siedepunkt lag unter 13 mm Druck bei 131°. Ausbeute 18 g. Das Reduktionsprodukt dürfte ein Gemisch zweier Stereoisomeren sein; dafür sprach, daß kristallinische Salze kaum zu erhalten waren. Die Base stellte eine Flüssigkeit von charakteristischem Geruch dar, die in Wasser kaum löslich war; sie ließ sich, ohne Veränderung zu erleiden, aufbewahren.

0.1609 g Sbst.: 0.4323 g CO_2, 0.1689 g H_2O.

$C_{12}H_{23}ON$. Ber.: C 73.03, H 11.76.
Gef.: C 73.3, H 11.8.

Salzsaures Salz des Benzoesäureesters. Das Produkt der Benzoylierung war, wie erwartet, nicht einheitlich. Es konnte

daraus mit einiger Mühe ein einheitliches Produkt abgeschieden werden, allerdings in wenig befriedigender Ausbeute.

3 g (0.015 Mol.) Alkoholbase und 2.5 g (0.018 Mol.) Benzoylchlorid, beide mit einigen Kubikzentimetern Chloroform verdünnt, wurden unter guter Kühlung gemischt. Beim Abdunsten des Chloroforms im Vakuum hinterblieb ein farbloser Sirup, der bei mehrfachem Anrühren mit Äther zu einer lockeren Kristallmasse erstarrte. Ausbeute fast quantitativ. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes lag bei etwa 122°. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Essigester gelang es schließlich, einen einheitlichen Körper vom Schmp. 149° in einer Ausbeute von 20% zu isolieren. Es waren Prismen, die schwer in Azeton, leichter in Alkohol und Wasser löslich waren. Sie hatten eine stark anästhesierende Wirkung.

0.1988 g Sbst.: 0.0861 g AgCl.

$C_{19}H_{28}O_2NCl$. Ber.: Cl 10.50.
Gef.: Cl 10.7.

Die aus dem Rohprodukt abgeschiedene freie Benzoylverbindung destillierte unter 13 mm Druck bei 208—210° unter geringer Zersetzung.

Das daraus dargestellte bromwasserstoffsaure Salz erwies sich für die Trennung der beiden Stereoisomeren als nicht besser geeignet. Wieder konnte mit 20% Ausbeute nur das schwerer lösliche vom Schmp. 168° rein erhalten werden.

0.1639 g Sbst.: 0.0811 g AgBr.

$C_{19}H_{28}O_2NBr$. Ber.: Br 20.91.
Gef.: Br 21.1.

1-Dipropylamino-2-äthyl-butanon-(3).



$CH_3 . CO . CH(C_2H_5) . CH_2 . N(C_3H_7)_2$.

Die durch Kondensation von Formaldehyd und äthylazetessigsaurem *n*-Dipropylamin in einer Ausbeute von 40% erhaltenen Ketobase bildet ein farbloses, unter 12 mm Druck bei 119—120° übergehendes Öl.

0.1688 g Sbst.: 0.4460 g CO_2, 0.1936 g H_2O.

$C_{12}H_{25}ON$. Ber.: C 72.28, H 12.65.
Gef.: C 72.1, H 12.8.

Das salzsaure Salz konnte nur als Sirup erhalten werden. Dagegen war das Goldsalz leicht kristallinisch darzustellen. Es wurde aus heißem absoluten Alkohol umkristallisiert, wodurch es in großen gelben Kristallen rein gewonnen werden konnte.

0.1728 g Sbst.: 0.0632 g Au.

$C_{12}H_{26}ONAuCl_4$. Ber.: Au 36.57.
Gef.: Au 36.6.

Salzsaures Salz des Oxims. 1 g Base löst man in wenig Alkohol und versetzt mit einer konzentrierten wässerigen Lösung von 0.6 g salzsaurem Hydroxylamin. Die nach zwei Tagen ausgeschiedenen glänzenden Blättchen hatten nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmp. 155°.

0.1306 g Sbst.: 12.6 ccm N (19°, 738 mm).
$C_{13}H_{27}ON_2Cl$. Ber.: N 11.15.
Gef.: N 11.0.

1-N-Piperidino-2-methyl-butanon-(3).

$CH_3 . CO . CH(CH_3) . CH_2 . NC_5H_{10}$.

Die durch Kondensation von methylazetessigsaurem Piperidin und Formaldehyd in einer Ausbeute von 60% der Theorie erhaltene Ketobase geht bei 13 mm Druck zwischen 101 und 102° über.

0.1426 g Sbst.: 0.3718 g CO_2, 0.1465 g H_2O.
$C_{10}H_{19}ON$. Ber.: C 70.94, H 11.32.
Gef.: C 71.1, H 11.5.

Leitet man in die mit viel Äther verdünnte Ketobase gasförmigen trockenen Chlorwasserstoff, so fällt sofort das salzsaure Salz als weißes Pulver aus. Es ist sehr hygroskopisch, läßt sich aber aus einer heißen Mischung von Essigester und Azeton umkristallisieren. Es bildet glänzende Blättchen vom Schmp. 146°. Das Pikrat kristallisiert aus verdünntem Alkohol in schmalen Tafeln vom Schmp. 128°.

1-Dimethylamino-2-methyl-butanon-(3).

$CH_3 . CO . CH(CH_3) . CH_2 . N(CH_3)_2$.

Die durch Einwirkung von Formaldehyd auf methylazetessigsaures Dimethylamin gewonnene Ketobase bildet eine wasserlösliche Flüssigkeit, die bei 15 mm zwischen 56 und 58° destilliert.

0.1196 g Sbst.: 0.2844 g CO_2, 0.1272 g H_2O.
$C_7H_{15}ON$. Ber.: C 65.05, H 11.71.
Gef.: C 64.9, H 11.9.

Das salzsaure Salz kristallisiert nur schwer. Das leicht zu erhaltende, in Wasser wenig lösliche Goldsalz scheidet sich aus verdünntem Alkohol in gelben Kristallen vom Schmp. 102° aus.

0.1708 g Sbst.: 0.0720 g Au.
$C_7H_{15}ON . HCl . AuCl_3$. Ber.: Au 42.03.
Gef.: Au 42.1.

Der Schmelzpunkt des Pikrats liegt bei 135°.

Die Ketobase ist das Ausgangsmaterial für das bekannte Anästhetikum Tutocain.

Kondensation von azetessigsaurem Dimethylamin mit Formaldehyd.

1. 1-Dimethylamino-butanon-(3). $CH_3 . CO . CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_2$.
2. 1-Dimethylamino-2-(dimethylamino-methyl-)butanon-(3).

$$\begin{array}{l} \qquad\qquad\quad CH_2\cdot N(CH_3)_2 \\ CH_3\cdot CO\cdot CH\cdot CH_2\cdot N(CH_3)_2 \end{array}$$

62 g (0.5 Mol.) Azetessigester wurden mit 33 g Kaliumhydroxyd in 4%iger wässeriger Lösung verseift. Nach zweitägigem Stehen war die Verseifung beendet. Unter guter Kühlung wurden zu der neutralisierten Lösung 41 g (0.5 Mol.) salzsaures Dimethylamin sowie 50 ccm (0.5 Mol.) 30%ige Formaldehydlösung zugefügt. Durch Zu-

satz von starker Salzsäure in kleinen Anteilen wurde stets sauer gehalten. Die Flüssigkeit engte man sodann bis zur beginnenden Kristallisation im Vakuum ein. Nach dem Abkühlen wurde mit Kalilauge alkalisch gemacht und mit Äther gut ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Äthers wurden die Basen der Destillation im Vakuum unterworfen, wobei durch wiederholtes Fraktionieren zwei Basen rein isoliert werden konnten; der Rest ging unscharf bei höherer Temperatur über, zum Teil verharzte er.

Die erste Fraktion destillierte bei 51—52° und 12 mm in einer Menge von 12 g über. Aus dem Siedepunkt wie auch aus der Analyse ergab sich, daß es sich hier um das bereits auf andere Weise dargestellte 1-Dimethylamino-butanon-(3) handelte.

0.1278 g Sbst.: 0.2924 g CO_2, 0.1286 g H_2O.

$C_6H_{13}ON$. Ber.: C 62.34, H 11.34.
Gef.: C 62.4, H 11.2.

Die zweite Fraktion ging bei 85—90° und 12 mm über, sie stellte ein farbloses, aminartig riechendes Öl dar. Die Ausbeute betrug 12 g.

0.1552 g Sbst.: 0.3556 g CO_2, 0.1600 g H_2O. — 0.1348 g Sbst.: 19.3 ccm N (21°, 759 mm).

$C_9H_{20}ON_2$. Ber.: C 62.72, H 11.70, N 16.27.
Gef.: C 62.5, H 11.5, N 16.5.

Das Pikrat ließ sich aus 30%igem Alkohol umkristallisieren; die kleinen gelben Nadeln hatten den Schmp. 136.5°. Das Platinsalz fiel aus der mit Salzsäure neutralisierten Lösung der Base mit Platinchlorid in dicken Flocken aus. Aus heißem Wasser konnte es rein gewonnen werden und schmolz bei 181°.

0.1732 g Sbst.: 0.0578 g Pt.

$C_9H_{20}ON_2 . H_2PtCl_6$. Ber.: Pt 33.53.
Gef.: Pt 33.34.

ω-N-Piperidino-propiophenon.

$C_6H_5 . CO . CH_2 . CH_2 . NC_5H_{10}$.

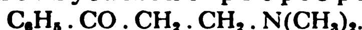
Zur Gewinnung einer Lösung von benzoylessigsaurem Natron wurde Benzoylessigester mit 3%iger Natronlauge verseift. Die aus 10 g Ester gewonnene neutralisierte Lösung versetzte man mit 6 g salzsaurem Piperidin sowie 5 ccm Formaldehyd. Es trat eine milchige Trübung ein. Beim vorsichtigen Zusatz von starker Salzsäure unter guter Eiskühlung beobachtete man lebhafte Kohlensäureentwicklung. Bis zur bleibenden sauren Reaktion verbrauchte man 5 g konzentrierte Salzsäure. Nach einigen Stunden setzte man mit konzentrierter Kalilauge die Base in Freiheit und schüttelte sie mit Äther aus. Die Base ließ sich nicht destillieren, vielmehr trat Verharzung ein, ohne daß etwas überging. Man führte daher die Base, von der etwa 90% der theoretischen Menge erhalten wurden, in das salzsaure Salz über und kristallisierte mehrmals aus Azeton unter Zugabe von etwas verdünntem Alkohol um. Die schuppenförmigen weißen Blättchen schmolzen bei 192° und waren leicht löslich in Wasser und Chloroform.

0.1464 g Sbst.: 0.0824 g AgCl.

$C_{14}H_{20}ONCl$. Ber.: Cl 13.98.
Gef.: Cl 13.9.

Der Körper erwies sich als identisch mit einer von Mannich und Lammering dargestellten Substanz[5]), was noch durch den Schmelzpunkt des Pikrats (180.5°) und den Schmelzpunkt des salzsauren Salzes des Oxims (148°) sichergestellt wurde.

ω-Dimethylamino-propiophenon.



$C_6H_5 . CO . CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_2$.

Die Kondensation wurde mit salzsaurem Dimethylamin analog der vorigen durchgeführt. 20 g (0.1 Mol.) Benzoylazetessigester wurden mit 3%iger Kalilauge verseift und mit 8.2 g (0.1 Mol.) salzsaurem Dimethylamin sowie 10 g (0.1 Mol.) Formaldehydlösung bei guter Kühlung versetzt. Es trat stark milchige Trübung ein. Die Kohlensäureentwicklung beim jedesmaligen Versetzen mit konzentrierter Salzsäure erfolgte wieder lebhaft. Nach dem Einengen im Vakuum bis zur beginnenden Kristallisation setzte man mit starker Kalilauge die Base in Freiheit und ätherte sie aus. Beim Versuch, das gelb gefärbte Rohprodukt im Vakuum zu destillieren, ging die Base von 110° und 14 mm an über, jedoch stieg das Thermometer unter Zersetzung der Substanz bis auf 135°. Bei einem zweiten Versuch wurde daher die Destillation der empfindlichen Base ganz vermieden, indem nach beendeter Kondensation die salzsaure Flüssigkeit im Vakuum bis zur Trockne eingedampft wurde. Dem Rückstand konnte durch Auskochen mit absolutem Alkohol das salzsaure Salz der entstandenen Ketobase entzogen werden. Nach wiederholtem Umkristallisieren des alkohollöslichen Anteils wurde ein weißes, bei 154° schmelzendes Salz erhalten, das sich als identisch erwies mit dem von Mannich und Heilner[6]) beschriebenen Hydrochlorid des ω-Dimethylamino-propiophenons.

0.1482 g Sbst.: 0.1006 g AgCl.

$C_{11}H_{16}ONCl$. Ber.: Cl 16.60.
Gef.: Cl 16.8.

---

149. Dous und Ziegenspeck: Das Chitin der Pilze.

Vorläufige Mitteilung.

Eingegangen am 19. Juli 1926.

Die bisherigen Darstellungsverfahren des Chitins greifen sehr stark an, so daß eine Denaturierung der Ausgangssubstanz zu befürchten war. Wir behandelten die getrockneten und geschroteten Krabbenschalen und die ebenso vorbereiteten Steinpilze, nach gründlicher Extraktion in einem hierzu zusammengebauten Apparate nach Art von Soxhlet durch Alkohol und Äther, mit alkoholischer Kalilauge. Das Verfahren war eine Übertragung der in der Nahrungsmittelchemie zur Isolierung von Glykogen und Stärke üblichen Arbeitsweise nach Mayerhöfer auf große Mengen. Hierzu be-

[5]) B. 55, 3510 (1922).
[6]) B. 55, 356 (1922).

dienten wir uns ebenfalls zum Auswaschen mit Alkohol in der Hitze eines analogen Apparates. Die Reinigung erfolgte dann zunächst mit alkoholischer 4%iger Salzsäure. An diese wurde verdünnte Salzsäure angeschlossen. Eine (1/4stündige) Erwärmung mit ebenfalls nicht über 0.5%iger wässeriger Säure ist wegen der beigemengten „Hemicellulose" und des Glykogens nötig. Die Reste der damit in Lösung gegangenen Stoffe beseitigten wir mit kochend heißem Wasser. Auf dieses folgte eine nochmalige Extraktion mit Alkohol und Äther, um die Eintrocknung zu erleichtern. Das so gewonnene ziemlich reine Material wurde nun verschieden starken Hydrolysen unterworfen. Es leitete uns dabei immer das Bestreben, Pilz- und Tierchitin zu vergleichen. Die Bestimmung des in Lösung gegangenen Stickstoffes und des reduzierenden Zuckers vor und nach Vollinversion des Invertates nach der Zollinversion ist in der folgenden Zusammenstellung zusammengefaßt:

	N % in der Substanz		N % vom Gehalt der S. an N.		mg Cu auf 0.1 g Substanz vor Zollinversion		mg Cu auf 0.1 g Substanz nach Zollinversion	
	Ch	M	Ch	M	Ch	M	Ch	M
Exsikkatortrockene Substanz	6.05	2.09						
10 stünd. Hydrolyse m. 1%iger H_2SO_4 . .	0.16	*	2.77	*	1.4			
10 stünd. Hydrolyse m. 5%iger H_2SO_4 . .	0.37	0.52	6.18	25.1	1.9	22.4	2.4	22.3
10 stünd. Hydrolyse m. 10%iger H_2SO_4 .	0.48	0.71	7.95	34.1	3.0	24.3	2.0	34.0

Chitin von Tieren = Ch, von Pilzen = M. — * gibt Gallerte.

Wenngleich nach diesen Ergebnissen eine Identität des Tier- und Pilzchitins unwahrscheinlich geworden war, so ist immer noch die Möglichkeit vorhanden, daß dem Mycetin, wie wir nach Ilkewitsch das Pilzchitin nennen wollen, ein anderes ungewöhnlich schwer hydrolysierbares Kohlenhydrat beigemengt war. Um hier tiefer einzudringen, stellten wir uns das „Glucosamin" durch Inversion mit rauchender kalter Salzsäure und Durchführen derselben in der Wärme her. Durch Abfiltrieren von dem Ungelösten, Auskochen mit Tierkohle, Eindampfen zum Sirup, nach Verdünnen mit Wasser und Ausfällen mit Alkohol und Äther wurden die „Glucosamine" unrein gewonnen. Das Dialyseverfahren gaben wir als zu umständlich auf, weil es keine besseren Ergebnisse gab. Durch Auflösen in Wasser, Entfärben mit Tierkohle und abermaliges fraktioniertes Fällen mit Alkoholäther erhielten wir sehr reine Kristalle. Das Tierprodukt nennen wir richtiger Chitosamin, weil sich aus ihm nicht Glucose sondern Chitose darstellen läßt, welche ebenso wie das „Glucosaminchlorhydrat" ein in Aceton lösliches Osazon gibt. Außerdem erhalten wir nicht Zuckersäure sondern Isozuckersäure. Das Pflanzenprodukt, welches sich durch die Kristallform wie durch die Löslichkeit in konzentrierter Lösung von Chitosamin von diesen unterschied, nennen wir Mycetosamin. Aus beiden Körpern

wurden die Monosaccharide durch Desamidierung mit $NaNO_2$ erhalten. Die Reaktion ist an sich sehr interessant, weil sie im Anfang schwer eingeleitet werden kann, am besten durch eine Spur HCl, dann aber die zur Zersetzung nötige HCl aus der Reaktion selbst erzeugt, und sich so fermentartig steigert.

Die Aminozucker wie die Monosaccharide und Zuckersäuren wurden genau untersucht. Es sollen die Ergebnisse knapp angeführt werden.

Es unterliegt nunmehr keinem Zweifel, daß Chitin und Mycetin zwei verschiedene Körper sind. Das eine baut sich auf Chitose und dessen Amid, das zweite auf eine Methylpentose und deren Amid auf. Die Methylpentose konnten wir nicht mit Rhamnose oder Fucose identifizieren. Wir nennen sie daher, bis eingehende Untersuchungen Klarheit gebracht haben, Mycetose. Die eingehende Arbeit wird im Archiv für die gesamte Botanik von Mez erscheinen. Sie wurde im Botanischen Institut der Albertus-Universität ausgeführt.

Bezeichnung der Reaktion	Womit?	Worauf?	Ch	M
Rosenthaler	Substanz	Methylpentosen	—	+
Bayer-Rosenthaler . . .	Destillat	Pentosen u. Methylp.	—	—
Schiffsche Reaktion . .	Destillat	Methylpentosen	—	?
Bials Orcinreaktion . .	Invertat	Pentosen u. Methylp.	—	+
Wheeler-Tollens Phloroglucin	Invertat	Pentosen u. Glucorons.	—	—
Bials-Orcin	Aminozucker	Pentosen u. Methylp.	—	—
Wheeler-Tollens Phloroglucin	Aminozucker	Pentosen u. Glucurons.	—	—
Bials-Orcin	Monosaccharid	Pentosen u. Methylp.	—	? Bräunung
Wheeler-Tollens . . .	Monosaccharid	wie oben		—
Rosenthaler	Monosaccharid	Methylpentosen		+
Selivanoff	Monosaccharid	Ketosen?		+
Bromcadmiumdoppelsalze der Säuren nach Bertrand	Monosaccharid	Xylose		—
		andere Salze		+
Gärversuch	Monosaccharid	Hexosen		—
Löslichkeit in konzentriertem Chitosaminchlorhydrat	Chlorhydrat des Aminozuckers	Verschiedenheit	—	+
Osazonprobe in dünner Lösung	Chlorhydrat des Aminozuckers		+	—
in Aceton leicht löslich	Aminozuckers		+	
Schleimsäure	Monosaccharid	Galactose	—	—
Saures zuckersaures Kali	Monosaccharid	Glucose	—	—
Spezifische Drehung . .	Chlorhydrat des Aminozuckers		+ 87,4	+ 70,2

150. W. Unger, Würzburg:

Ein Beitrag zur anatomischen Kenntnis der Kräuterdrogen (Folia Plantaginis).

Eingegangen am 23. August 1926.

Das seinem Äußeren nach hinlänglich bekannte Blatt des Spitz-wegerichs enthält in beiden Epidermen zahlreiche Spaltöffnungen und ist beiderseits von einer starken, gestreiften Kutikula bedeckt. Der Bau ist im großen ganzen isolateral. Die Palisaden sind an der Blatt-spitze von typischer Form, lang und schmal, und begegnen sich mit ihren Enden in der Mittellinie, hier für Schwammparenchym kaum Platz lassend. Das obere Palisadenparenchym ist zwei- bis drei-schichtig, das untere ein- bis zweischichtig. Nach der Blattmitte zu verkürzen und verbreitern sich die Palisaden sehr erheblich und wird die Hauptmasse des Mesophylls von großen, rundlichen oder quadra-tischen, nur kleine Interzellularräume zwischen sich lassenden Paren-chymzellen eingenommen. Der isolaterale Bau ist hier nicht durchweg

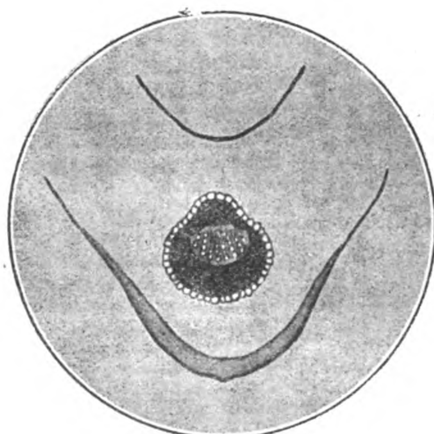


Fig. 1

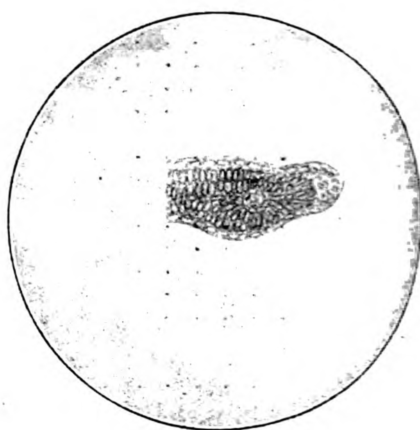


Fig. 2

streng durchgeführt, indem die unteren Palisaden stellenweise un-typisch werden. Letzteres ist besonders der Fall bei den großen und üppigen Blättern in Kulturboden gewachsener Pflanzen, während dürftigere Blattindividuen auf der ganzen Längslinie lückenlos iso-lateral gebaut sind. Durch Belichtungsunterschiede bedingte anato-mische Verschiedenheiten sind nicht in die Augen springend; typische Schattenblätter sind selten, wenn sie überhaupt vorkommen. Auf extreme Trockenheit reagiert die Pflanze merkbar lediglich mit einer allerdings sehr weitgehenden Verkleinerung der Blattfläche. Durch die Nerven wird das Palisadenparenchym beiderseits unterbrochen und es pflegen erst in einiger Entfernung vom Nerven wieder Pali-

saden aufzutreten. Die Nerven selbst ragen auf der unteren Blattseite über die Fläche hervor und sind hier unter der Epidermis durch wenige Reihen Kollenchym verstärkt. Das Gefäßbündel ist von einer wohlausgebildeten Scheide chlorophyllfreier kleine Stärkekörner führender Parenchymzellen umgeben. Innerhalb derselben befindet sich unterseits ein mächtiger, halbmondförmiger, oberseits ein kleinerer etwa dreieckiger nicht verholzter Sklerenchymbelag, welche beide sich bei den größeren etwas in die Breite gezogenen Nerven mit ihren Endigungen rechts und links berühren (Fig. 1). Am Rande endigt das Blatt mit einem derben, etwas wulstigen Kollenchym (Fig. 2). In der Stärke des Randkollenchyms sowie in der Struktur des Mesophylls ist beim Vergleich verschiedener Blattindividuen bzw. Pflanzen eine gewisse Willkür (?) auffallend. Kalziumoxalatkristalle enthält das Spitzwegerichblatt nicht. Für die Diagnose von Wichtigkeit sind die Haarbildungen, deren das Blatt verschiedene an beiden Epidermen einschließlich der Nerven besitzt.

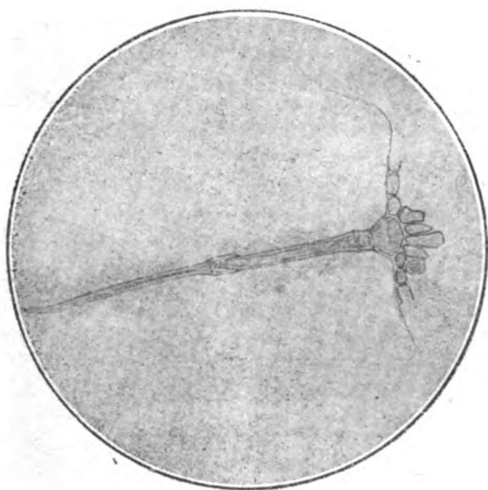


Fig. 3

Die großen mit unbewaffnetem Auge sichtbaren Haare stehen bei jungen Blättern an Spitze und Rand gehäuft, an ausgewachsenen Blättern zeigen sie sich spärlicher. Besagte Haare, in Figur 3 bei schwacher Vergrößerung wiedergegeben, bestehen aus vier Zellen. Die unterste, kugelige, ist zur Hälfte in die Epidermis eingesenkt; es folgt sodann eine kurze Halszelle, welche einen langen, etwa in der Mitte gelenkartig zusammengesetzten Spieß trägt. Die Wände des ganzen Haares bestehen aus Zellulose. Die kugelige Basalzelle ist von der Kutikula überspannt, die Halszelle von ihr noch stehkragenartig umschlossen Hier, d. h. an der Halszelle erscheint die Kutikula auffallend verstärkt. Der Spieß besitzt keinen Kutikularüberzug. Bei

jungen Haaren ist die Verwachsung am Gelenk lose, bei der Präparation oder unter dem Druck des Deckglases löst sich die am äußeren Ende spitze, an der Basis pfeilförmig eingeschnittene Endzelle ganz ab. Sonst brechen die Haare am leichtesten an der Anheftungsstelle des

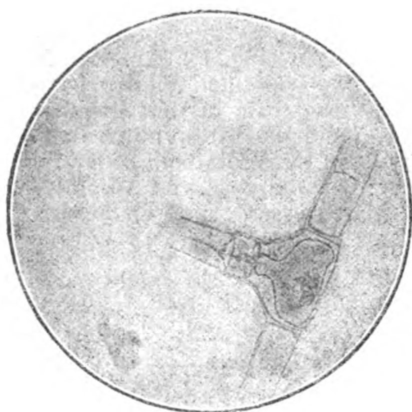


Fig. 4

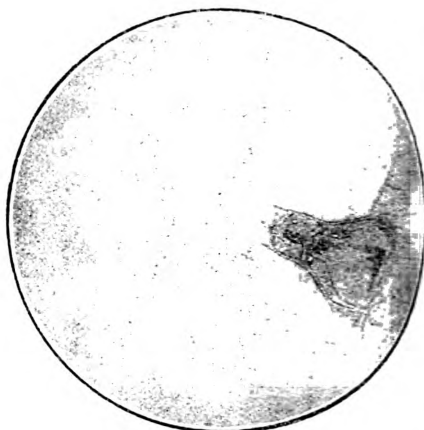


Fig. 5



Fig. 6



Fig. 7

Spießes ab, wo der Kutikulakragen endet. Bei starker Vergrößerung (s. Fig. 4, 5, 6 und 7) ist an dem aus der Epidermis herausragenden Teil der Basalzelle eine erhebliche Wandverdickung zu erkennen, zufolge deren das Zellumen nach oben manchmal Flaschenhalsform annimmt. Wo das verengte Zellinnere die nächste Zelle in der Mitte der unteren Wand berührt, ist eine dünne Wandstelle, ein Tüpfel. Diesem Tüpfel

genau gegenüber befindet sich in der zweiten Zelle eine kleine, eng umschriebene Protoplasmamasse. Auch die Basalzelle besitzt lebendigen Inhalt. Derselbe läßt eine Tendenz, sich nach oben zu ziehen, vielfach deutlich erkennen. Manchmal sieht man Plasmahäufung in

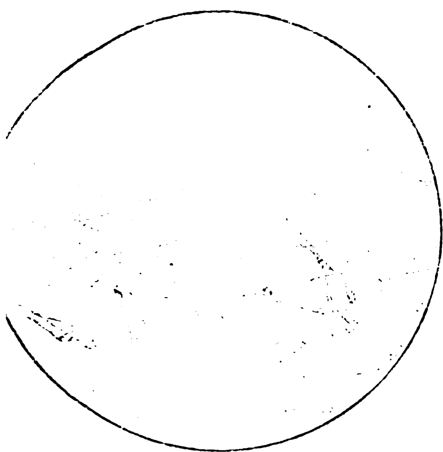


Fig. 8

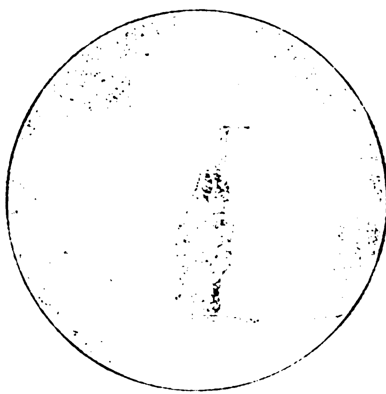


Fig. 9

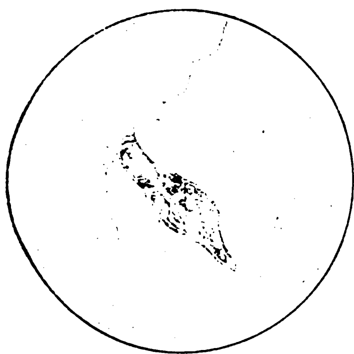


Fig. 10

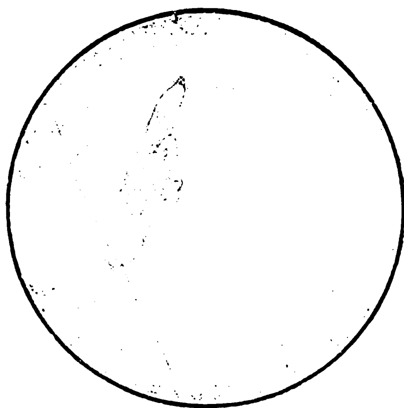


Fig. 11

dem oberen verengten Teil, ein andermal hat sich der gesamte Zellinhalt von der Wand abgelöst, wie bei künstlich erzeugter Plasmolyse, und streckt eine zapfenförmige Ausstülpung nach dem erwähnten Tüpfel. In der genauen Fortsetzung des Protoplasmazäpfchens der Halszelle sieht man an wohlgelungenen Schnitten einen feinen hyalinen Plasmaschlauch in den spießförmigen Teil des Haares auf-

steigen. Die Eintrittsstelle ist in Fig. 4 und 7 erkennbar. In Fig. 7 sind die Zellinhalte entfernt. Es wird hierdurch ersichtlich, daß die kleine Plasmamasse der Halszelle einen Hohlraum ausfüllt und daß die Seitenwände der Zelle stark verdickt sind, während sich an der Mündung in das Spießinnere wiederum ein Tüpfel befindet. In der gleichen Figur ist auch die Kutikula (cut.) gut sichtbar. Während bis

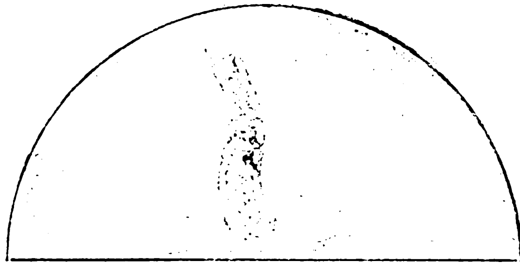


Fig. 12

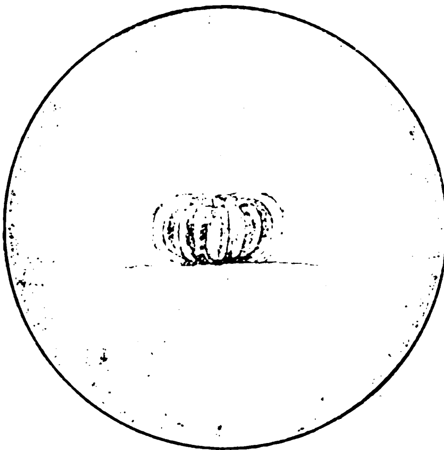


Fig. 13

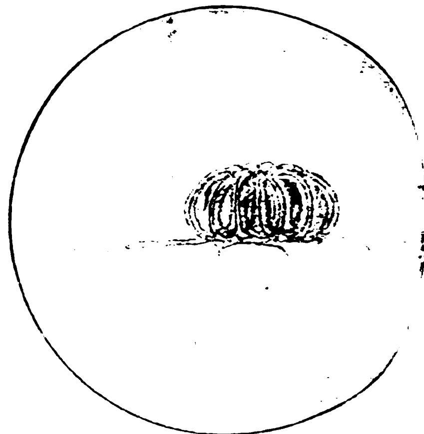


Fig. 14

etwa Mitte August die makroskopisch sichtbare Behaarung ausschließlich aus der oben geschilderten Haarform besteht, gesellen sich zu dieser im Spätsommer noch zwei andere Formen vom gleichen Typus. Die eine weicht lediglich ab durch einen etwas längeren Spieß, der jedoch nicht einmal, sondern regelmäßig zweimal in gleichem Abstand gelenkartig zusammengesetzt ist, die zweite Neuform hingegen ist außerordentlich dünn und schlaff, so daß die Zellen vielfach kollabieren und sich verdrehen. Der Spieß reicht nicht selten über zwei Gesichtsfelder hinweg und ist drei- bis viermal zusammengesetzt

(Fig. 8). Die Nerven der Herbstblätter sind unterseits fast ausschließlich mit solchen Haaren bedeckt, die übrigens auch in der untersten Region des Blütenstengels angetroffen werden. Bei einigen untersuchten Pflanzen kam es während des ganzen Jahres überhaupt nicht zur Ausbildung der späten Haarformen.

Die übrigen Haarbildungen des Spitzwegerichblattes sind mit bloßem Auge nicht wahrnehmbar. Die Fig. 9, 10 und 11 zeigen eine Form bei starker Vergrößerung. Der ein-, selten zweizellige, zylinder- bis schwach keulenförmige Fuß dieser Haare steht in einer Epidermisvertiefung und trägt einen spitzkegeligen, in zahlreiche kleine Kammern zerteilten Hut, wie das aufgehellte Exemplar, Fig. 11, deutlich zeigt.

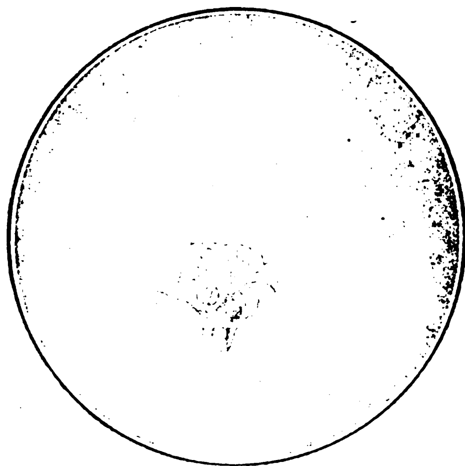


Fig. 15

Der Fuß besitzt eine stark kutinisierte Wand, so daß er sich mit Sudan rot färbt, während der Hut ungefärbt bleibt. Fußzelle und Hutkammern führen dichten, grünlichen, protoplasmatischen Inhalt. Dünne Schnitte in Chlorzinkjodlösung betrachtet ergeben schöne übersichtliche Bilder. Es erscheint dann die Fußzelle hellgelb, der Hut zeigt sich als violettes Gerüst, dessen Maschen von den braungelb gefärbten Zellinhalten erfüllt sind.

Das in Fig. 12 gezeichnete Haar wird selten angetroffen. Es ist durchaus zylindrisch gebaut und trägt auf einer Fußzelle eine wechselnde Anzahl gleichmäßiger übereinander liegender Zellen. Sämtliche Zellen des Haares führen lebenden Inhalt.

Eine weitere, wieder häufig vertretene Haarform ist außerordentlich klein und erweckt bei flüchtiger Betrachtung den Eindruck einer Drüsenschuppe. Die Stielzelle ist vollständig in ein Epidermisgrübchen eingesenkt, so daß das aus einer wechselnden, mitunter sehr

großen Zahl von Zellen bestehende krönchenartige Köpfchen stiellos der Epidermis aufzusitzen scheint. Die Stielzelle ist wiederum stark kutinisiert, die Wände des Köpfchens geben reine Zellulosereaktion. Eine das Köpfchen überspannende Kutikula oder eine Sekretblase

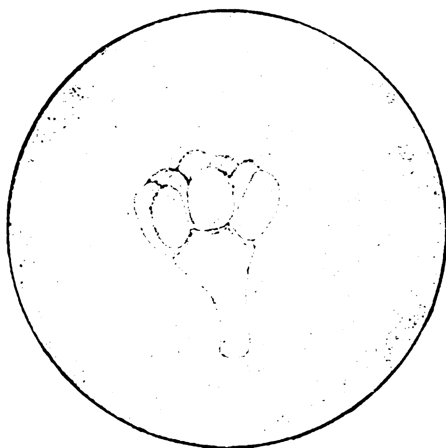


Fig. 16

konnte ich nie beobachten. Alle Zellen sind mit dichtem Protoplasma gefüllt, der Inhalt ist zuweilen leicht gebräunt. In Fig. 13 treten die Zellinhalte, in Fig. 14 die Wände der Köpfchenzellen deutlich hervor.

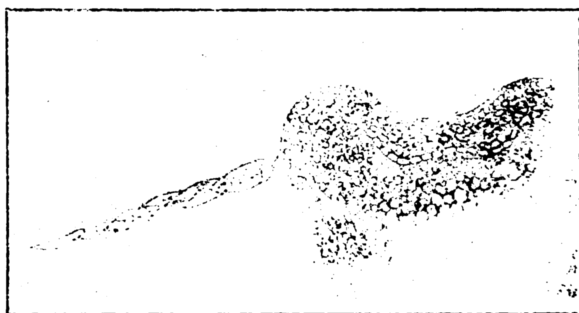


Fig. 17

Die Bilder 15 und 16 zeigen den einzelligen Stiel. Fig. 16 ist nach 24stündiger Einwirkung von Kalilauge gezeichnet.

Der kantige Blütenstengel ist bedeckt von einer normalen Epidermis mit sehr starker Kutikula. Es folgt sodann eine grüne Rinde, die innen mit einer lückenlosen Reihe chlorophyllfreier Parenchymzellen

abschließt. Zwischen der letzteren und dem mächtigen Mark befindet sich ein geschlossener Mantel mechanischer Fasern, der dem Stengel seine Elastizität verleiht. In jeder Rippe und in jedem Tal verläuft ein Gefäßbündel. Die Epidermis des Blütenstengels trägt ohne Lupe sichtbare Haare, und zwar an der unteren Hälfte abstehende, in der

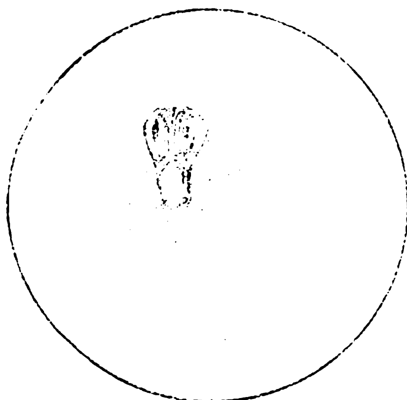


Fig. 18

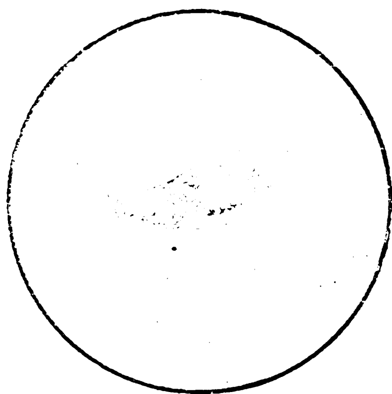


Fig. 19

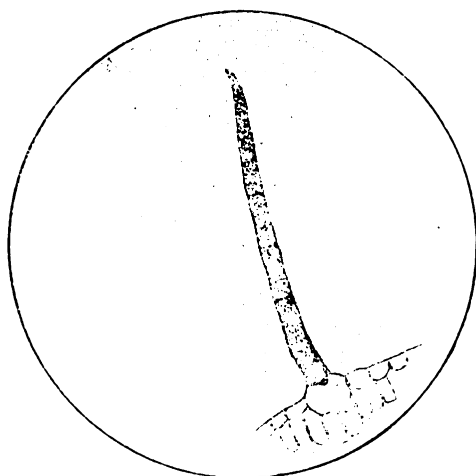


Fig. 20

Blütenregion angedrückte. Die abstehenden Haare sind die gleichen wie die zuerst beschriebenen Blatthaare. Mit diesen stimmen die angedrückten Haare hinsichtlich der beiden untersten Zellen ebenfalls überein, dagegen sind sie im langen Teil vielzellig mit eigentümlich ineinandergreifenden Gliedern, so daß das Haar ein zopfähnliches

Aussehen erhält. Das Haar ist in Fig. 17 gezeichnet, da es wohl gelegentlich in der Blattdroge angetroffen werden kann. Außerdem finden sich am Blütenstengel die Haare der Fig. 9 und die kleinen Krönchenhaare.

Die ebenfalls reichlich behaarten Blätter von Plantago media und maior besitzen andere Haarformen wie lanceolata, sind aber unter sich nur wenig verschieden. Beide tragen dünnwandige, im Alter mit feinen Kutikularwärzchen bedeckte, an einzelnen Zellen oft kollabierte Gliederhaare. Dieselben sind bei maior (Fig. 21) erheblich kürzer als bei media (Fig. 20), ein Unterschied, der an Bruchstücken



Fig. 21

der Haare kaum auffallen dürfte; das in Fig. 18 am Blattquerschnitt, in Fig. 19 in liegender Stellung gezeichnete Haar haben media und maior gemeinsam. Es besteht, wie die beiden kleinen Haarformen des Spitzwegerichblattes, aus einem Fuß und einem kopfigen Teil. Ebenso herrscht Übereinstimmung in der chemischen Beschaffenheit der Zellwände. Verkorkte Basalzelle, Zellulosekopf auch ohne Kutikularbelag. Der Kopf besteht aus zwei dickwandigen Zellen, die je eine farblose Protoplasmamasse enthalten.

Praktisch-pharmazeutischer Teil.

8. G. Bümming:

Über die Prüfung von Arzneimitteln nach den Vorschriften des Ergänzungsbuches 4 des D. Ap. V.

(Mitteilungen aus dem Kontroll-Laboratorium der J. D. Riedel A.-G., Berlin-Britz.)

Eingegangen am 6. August 1926.

Fortsetzung. (Siehe Heft 5 und 6 dieser Zeitschrift.)

9. Glycerinphosphate.

D.Ap.V. 4 hat drei Glycerinphosphate aufgenommen, das Natrium-, Calcium- und Ferrum glycerinophosphoricum. Unter Natrium glycerinophosphoricum heißt es: „Erhitzt man die wässerige Lösung (1 + 19) zum Sieden, so scheidet sich das Salz in Form eines Niederschlages ab, der sich beim Erkalten wieder auflöst." Das trifft nicht zu. Gibt man aber zu der Lösung des Natriumglycerinphosphats etwas Calciumchloridlösung und erhitzt zum Sieden, so erhält man einen Niederschlag von Calciumglycerinphosphat, der sich beim Erkalten wieder löst.

Zur Prüfung auf Phosphorsäure bzw. Phosphate werden 0.5 g der im D.Ap.V. 4 aufgenommenen Glycerinphosphate, in 20 oder 10 ccm Wasser aufgelöst, mit Ammoniummolybdatlösung versetzt. Es sollen sich keine gelben Niederschläge zeigen. Während bei Natrium- und Calcium glycerinophosphoricum keine Zeit angegeben ist, in welcher die Abscheidung nicht auftreten darf, wird bei Ferrum glycerinophosphoricum 1 Stunde festgesetzt. Bei dieser Prüfung von Präparaten des Handels auf Phosphorsäure haben wir bei Natrium- und Calcium glycerinophosphoricum niemals Abscheidungen beobachtet, auch nicht nach einer Stunde, wohl aber immer bei Ferrum glycerinophosphoricum. Es zeigte sich stets eine geringe Menge einer gelben Abscheidung. Man muß das bei diesem Präparat zulassen. Eine entsprechende Änderung in der nächsten Auflage wäre zu begrüßen.

Wesentlich ist die Zusammensetzung der zu verwendenden Ammoniummolybdatlösung. D.Ap.V. 4 verwendet die im D.A.B. V aufgeführten Reagenzien und hat kein besonderes Reagenzienverzeichnis. Ammoniummolybdatlösung führt D.A.B. V nicht auf. In einer Fußnote zu Baryum sulfuricum gibt D.Ap.V. 4 die Zusammensetzung der Ammoniummolybdatlösung an. Eine Lösung von 150 g Ammoniummolybdat in 1 l Wasser wird unter Umrühren in 1 l Salpetersäure vom spez. Gew. 1.2 gegossen, wobei sich

die zunächst ausscheidende Molybdänsäure wieder in der Salpetersäure löst. Es ist zweckmäßig, die beiden Lösungen getrennt aufzubewahren und erst beim Gebrauche gleiche Volumina zusammenzumischen. Die mit Salpetersäure versetzte Ammoniummolybdatlösung scheidet bei längerer Aufbewahrung häufig Molybdänsäure aus und reagiert manchmal nicht mehr auf Phosphorsäure, während die frisch hergestellte Mischung stets empfindlich auf Phosphorsäure reagiert.

10. Natrium benzoicum.



$C_6H_5COONa . H_2O$.

Ein Salz von dieser Zusammensetzung ist nicht beständig. Es verliert das Kristallwasser. Das französische Arzneibuch (Cod. franc. 1908) hatte ebenfalls ein Salz von dieser Zusammensetzung aufgenommen. Der Nachtrag zu diesem Arzneibuche von 1920 führt dagegen die Formel C_6H_5COONa, also ein Salz ohne Kristallwasser, auf.

11. Natrium nucleinicum.

D.Ap.V. 4 sagt: „Beim Veraschen bleibt ein Rückstand von etwa 26%; dieser löst sich in Wasser mit alkalischer Reaktion." Wir fanden einen Rückstand von ca. 26%. Die wässerige Lösung des Rückstandes reagierte jedoch nicht alkalisch, sondern sauer gegenüber Lackmuspapier.

12. Natrium perboricum.

D.Ap.V. 4 schreibt vor: „Eine Lösung von 0.5 g Natriumperborat in 50 ccm Wasser, die mit einem Tropfen Dimethylaminoazobenzollösung versetzt ist, soll zur Erzeugung des Farbumschlages in Zwiebelrot nicht mehr als 32.5 und nicht weniger als 32 ccm $n/_{10}$ Salzsäure erfordern."

Der Farbumschlag von Dimethylaminoazobenzol ist bei Verwendung von $n/_{10}$ Säure nicht scharf. Deutlicher ist der Umschlag bei Verwendung von Normalsäure. Man löst daher besser 2 g in 100 ccm Wasser, gibt einen Tropfen Methylorange (Dimethylaminoazobenzolsulfosäure) hinzu und titriert mit Normalsalzsäure.

Willy Wobbe: Neue Arzneimittel.

Anaestheform.

Unter dieser als Warenzeichen geschützten Bezeichnung bringt die Fabrik pharmazeutisch-chemischer Präparate Dr. E. Ritsert in Frankfurt a. M. den dijodparaphenolsulfosauren *p*-Amidobenzoesäureäthylester in den Verkehr.



$C_6H_3J_2SO_3 . NH_2C_6H_4COOC_2H_5$.

Eigenschaften: Anaestheform ist ein weißes kristallinisches Pulver, das nicht riecht und bitterlich schmeckt. Es ist fast unlöslich in Wasser, Äther und fetten Ölen, leicht löslich dagegen in Weingeist und löslich in Glycerin zu 2%.

Auf der Schleimhaut des Mundes ruft es Gefühllosigkeit hervor, eine Reizung tritt dabei nicht auf.

Schmp. 225°.

Erkennungsproben: Zur Erkennung des neuen Mittels ist zunächst die Bestimmung des Schmelzpunktes heranzuziehen. Daneben sind zweckmäßig noch folgende Proben anzustellen:

Anaestheform entwickelt beim Schmelzen im Reagensglase Joddämpfe. Das Filtrat der mit Wasser ausgezogenen Schmelze gibt mit Stärkelösung Blaufärbung.

Heilanzeigen: Die Anwendung des Anaestheforms ist dort angezeigt, wo es sich um gleichzeitige Schmerzlinderung und Wunddesinfektion handelt, also bei der Behandlung von Nasen-, Ohren- und Halsleiden, bei Geschwüren, Abszessen, eitrigen Wunden, Verbrennungen, Hämorrhoiden und Entzündungen der Harnröhre.

Dosierung und Darreichung: Das neue Mittel wird lediglich äußerlich angewendet und zu Salben, Streupulver, Stuhlzäpfchen, Vaginalkugeln und Urethralstäbchen verarbeitet. Es gelangt auch in bezüglichen gebrauchsfertigen Zubereitungen in den Handel.

Aufbewahrung: Vorsichtig.

Argolaval.

Die Chemische und pharmazeutische Fabrik Dr. Georg Henning, Berlin-Tempelhof, bringt unter dem Namen Argolaval eine Verbindung von Silbernitrat mit Hexamethylentetramin gelöst in einer wässerigen Aminolösung in den Verkehr.



$AgC_6H_{12}N_5O_3$.

Eigenschaften: Argolaval ist eine farblose klare oder schwach opalisierende Flüssigkeit ohne Geruch und mit alkalischer Reaktion. Der Gehalt an Silber entspricht einer 1—1.2%igen Silbernitratlösung.

Erkennungsproben: Neben der Feststellung der alkalischen Reaktion und der Geruchlosigkeit der Lösung, beides kennzeichnende Eigenschaften des Erzeugnisses, ist das Verhalten zu Natriumchlorid und Eiweißlösung zur Erkennung heranzuziehen. Natriumchlorid und Eiweißlösung wirken fällend ein.

Der Gehalt an Silber kann nach einer der bekannten Methoden (z. B. nach Volhard) maßanalytisch bestimmt werden.

Heilanzeigen: Argolaval, das die therapeutischen Wirkungen des Silbernitrats und des Hexamethylentetramins mit der oxydativen Wirkung alkalischer Silberlösungen vereinigt, ist stärker keimtötend als Silbernitrat allein. Es soll bei Cystitiden als Blasenspülmittel und bei Pyelitis zu Spülungen des Nierenbeckens angewandt werden.

Dosierung und Darreichung: Da die Verbindung von Silbernitrat mit Hexamethylentetramin in Wasser unlöslich ist, kommt die Verbindung, wie eingangs gesagt, in einer Aminolösung in den Verkehr. (Welcher Art dieses Lösungsmittel ist, kann die darstellende Firma aus patentrechtlichen Gründen zur Zeit nicht mitteilen.) Die Anwendung erfolgt dergestalt, daß anfangs 10 ccm Argolaval auf 600 ccm destillierten Wassers aufgefüllt werden und mit dieser Verdünnung gespült wird. Je nach Bedarf und Verträglichkeit wird die Stärke gesteigert, indem 10 ccm mit 400, 200 oder 150 ccm destillierten Wassers aufgefüllt werden.

Aufbewahrung: Vorsichtig.

Aurophos.

Aurophos — der Name genießt Warenzeichenschutz — wird von der J. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft Höchst a. M. (Leopold Cassella & Co., G. m. b. H., Frankfurt a. M.), ein Natriumgolddoppelsalz einer aminoarylphosphinigen Säure und der unterschwefligen Säure genannt.

Eigenschaften: Aurophos besteht aus einem weißen geruchlosen Pulver mit einem Goldgehalt von etwa 25%. Es ist in Wasser sehr leicht löslich. In den Handel gelangt es nur in sterilen Lösungen von 0.1 bis 2.5% Gehalt.

Erkennungsproben: In der 2.5%igen, mit Salzsäure angesäuerten Lösung ruft Natriumnitritlösung eine rötlichbraune Färbung hervor. Natronlauge bewirkt darin eine flockige dunkelgrüne Fällung.

Werden etwa 2 ccm der 2.5%igen Lösung mit einigen Tropfen Salpetersäure versetzt und erwärmt, so entsteht zunächst eine weißliche Trübung von ausgeschiedenem Schwefel, der dann unter heftiger Reaktion die Abscheidung eines schwarzen Niederschlages folgt. Er wird auf einem Filter gesammelt, ausgewaschen und in Königswasser gelöst, die Lösung mit Wasser verdünnt. Auf Zusatz von Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion und Formaldehyd- oder Wasserstoffsuperoxydlösung scheidet sich fein verteiltes Gold als schwarzer Niederschlag aus.

Heilanzeigen: Aurophos soll bei Tuberkulose, Lupus vulgaris und erythematosus sowie bei Schuppenflechte (Psoriasis) angewandt werden.

Dosierung und Darreichung: Es gelangen Lösungen von 0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 und 2.5% als intravenöse Einspritzungen zur Anwendung, wobei mit der schwächsten Lösung begonnen wird.

Aufbewahrung: Vorsichtig.

Ephedrin „Merck".

Als Ephedrin „Merck" bringt die Firma E. **Merck, Darmstadt, Chemische Fabrik**, das **chlorwasserstoffsaure Salz eines Alkaloids aus Ephedra vulgaris var. helvetica** in den Verkehr.



$$C_6H_5 - CH(OH) - CH(NH.CH_3)CH_3.HCl$$

Eigenschaften: Ephedrin bildet weiße nadelförmige Kristalle, die in Wasser und Weingeist löslich sind. Die wässerige Lösung ist haltbar und sterilisierbar.

Schmp. 215°.

Erkennungsproben: Wird eine Lösung von 0.5 Ephedrin in 20 ccm Wasser mit 0.5 ccm Kaliumferricyanidlösung und dann mit Natronlauge gemischt, so tritt der Geruch nach Benzaldehyd auf.

Die wässerige 1%ige Lösung gibt nach dem Ansäuern mit Salpetersäure einen weißen, käsigen Niederschlag, der sich in Ammoniakflüssigkeit leicht löst.

Heilanzeigen: Ephedrin wirkt auf das Auge mydriatisch. Neuerdings ist es wegen seines günstigen Einflusses auf das Asthma bronchiale therapeutisch bedeutsam geworden. Dabei ist bemerkenswert, daß es sowohl innerlich als auch subcutan angewendet werden kann.

Dosierung und Darreichung: Die durchschnittliche Gabe zur Beseitigung eines Asthmaanfalles beträgt 0.1 (= 2 Tabletten), bei chronischer Behandlung gibt man 0.05 (= 1 Tablette) zwei- bis dreimal täglich.

Die Lösung wird 5%ig subcutan angewandt, die Ampulle enthält 1 ccm.

Bücherschau.

Handbuch der Balneologie, medizinischen Klimatologie und Balneographie. Herausgegeben im Auftrage der Zentralstelle für Balneologie von Ministerialdirektor i. R. Prof. Dr. Dietrich und Prof. Dr. Kaminer. Band V. Leipzig 1926. Verlag Georg Thieme. 504 Seiten. Preis 36 M.

Der vorliegende Band des bekannten, hervorragenden Werkes enthält folgende Originalarbeiten: Spezielle Balneo- und Klimatotherapie der Gelenk- und Muskelerkrankungen, von Prof. Dr. H. Gocht, Berlin, und Dr. H. Debrunner, Zürich, Spezielle Balneo- und Klimatotherapie der Erkrankungen der endocrinen Drüsen und des vegetativen Nervensystems, von Prof. Dr. F. Glaser, Berlin, Krankheiten des Nervensystems, von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. A. Goldscheider, Berlin, Spezielle Balneo- und Klimatotherapie der Geisteskrankheiten, von Prof. Dr. M. Löwy, Prag-Marienbad, Spezielle Balneo- und Klimatotherapie der Blutkrankheiten, von Dr. med. Werner Schultz, Charlottenburg, Balneo- und Klimatotherapie bei Krankheiten der oberen Luftwege, von San.-Rat Dr. Alfred Peyser, Berlin, Spezielle Balneo- und Klimatotherapie der Lungenkrankheiten, von Prof. Dr. med. Siegfried Kaminer, Berlin, Spezielle Balneo- und Klimatotherapie der Herzkrankheiten, von Prof. Dr. med. Franz M. Groedel, Bad Nauheim, Spezielle Balneo- und Klimatotherapie der Stoffwechselkrankheiten, von Prof. P. F. Richter, Berlin, Spezielle Balneo- und Klimatotherapie der Magen- und Darmerkrankungen, von Geh. San.-Rat Dr. I. Boas, Berlin, Spezielle Balneo- und Klimatotherapie der Erkrankungen der Leber- und Gallenwege, von Dr. Paul Mayer, Karlsbad, Spezielle Balneo- und Klimatotherapie der Hautkrankheiten und der Syphilis, von Dr. C. A. Hoffmann, Berlin, Krankheiten der Harn- und männlichen Geschlechtsorgane, von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. C. Posner, Berlin, Spezielle Balneo- und Klimatotherapie der Frauenkrankheiten und der Schwangerschaft, von Prof. Dr. Alfred Koblank, Berlin, Spezielle Balneo- und Klimatotherapie der Ohrenkrankheiten, von Prof. Dr. Gustav Brühl, Berlin, Die Balneo- und Klimatotherapie der Erkrankungen des Auges, von Prof. Dr. Oscar Fehr, Berlin, Spezielle Balneo- und Klimatotherapie der Erkrankungen des Kindesalters, von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Otto Heubner, Dresden-Loschwitz, Balneo- und Klimatotherapie der Tropenkrankheiten, von Dr. med. C. B. Huppenbauer, Tübingen, Kurorthygiene, von Ministerialdirektor i. R. Wirkl. Geh. Ob.-Med.-Rat Prof. Dr. E. Dietrich, Berlin.

Alle Arbeiten zeugen von großer Sorgfalt und weisen eingehende Ausführlichkeit auf.

Neue Arzneimittel und pharmazeutische Spezialitäten, einschließlich der neuen Drogen, Organ- und Serumpräparate, mit zahlreichen Vorschriften zu Ersatzmitteln und einer Erklärung der gebräuchlichsten medizinischen Kunstausdrücke, von G. Arends, Apotheker; siebente, vermehrte und verbesserte Auflage, neubearbeitet von Prof. Dr. O. Keller. Berlin 1926. Verlag von Julius Springer. 648 Seiten. Preis geb. 15 M.

Gegenüber der vorigen Auflage ist die vorliegende um rund 800 Arzneimittel vermehrt worden, angesichts der Vielgeschäftigkeit der Präparatenindustrie zwar eine verhältnismäßig geringe Zahl, doch um so bedeutsamer, als die Verfasser sich bemüht haben, nur die wichtigeren Neuerscheinungen zu berücksichtigen. Die wortgeschützten Bezeichnungen sind mit einem Stern versehen. Von jedem einzelnen Präparat ist, soweit dies überhaupt in Betracht kommt, der Handelsname neben den bekannten Synonymen angegeben, sowie die chemische Formel, die Abstammung oder Darstellungsweise, die chemischen und physikalischen Eigenschaften, die Wirkung und therapeutische Anwendung, die Dosierung (nebst Maximaldosen), Aufbewahrung und bei Spezialfabrikaten auch die Bezugsquelle. Auch finden sich zahlreiche Vorschriften

für Spezialitäten. Einen besonderen Vorzug des Buches erblicken wir in dem Umstande, daß gewisse organisch zusammengehörige Dinge, wie beispielsweise Sera und Impfstoffe, auch im Zusammenhang behandelt worden sind.

Der kleine Arends hat sich neben den größeren Werken über die neueren Arzneimittel in vielen Apotheken als ein treuer Freund und Berater erwiesen. Dieselbe Bewertung wird auch der neuen Auflage beschieden sein.

Die Herstellung von Essigsäure, Gärungsessig, Buttersäure, Citronensäure und Milchsäure, in zwei Bänden, von Direktor Alfred Wagner (1. Band mit 112 Abbildungen, 312 Seiten, Preis 6 M., 2. Band mit 26 Abbildungen, 148 Seiten, Preis 3 M.). A. Hartlebens Verlag, Wien und Leipzig 1926.

Das erste Bändchen enthält die Herstellung von Essigsäure und von Gärungsessig, das zweite Bändchen die Herstellung von Buttersäure, Citronensäure und Milchsäure. Beide Bändchen sind mit eingehenden Registern versehen. Sowohl in biologischer, wie in technischer Hinsicht erscheint der Inhalt durchaus brauchbar und daher die Anschaffung der beiden Bändchen empfehlenswert.

Schröders Allgemeiner deutscher Universitäts- und Hochschulkalender, Sommerhalbjahr 1926, auf Grund amtlicher Quellen herausgegeben von Otto Schröder, Brücke-Verlag Kurt Schmersow, Kirchhain N.-L. 447 Seiten.

Der Kalender enthält folgende drei Teile: I. Teil: Hochschulen, II. Teil: Studentisches Verbindungswesen, III. Teil: Sport- und Leibesübungen. Er ist in akademischen Kreisen außerordentlich geschätzt, zumal er mit großer Sorgfalt und sehr eingehend bearbeitet ist.

Bericht von Schimmel & Co., Inhaber Karl und Hermann Fritzsche, Miltitz, Bez. Leipzig, über ätherische Öle, Riechstoffe usw., „50 Jahre Berichte von Schimmel & Co.", Ausgabe 1926, 303 Seiten.

Mit Recht sind auf dem Titelblatt des vorliegenden Buches die Worte „50 Jahre Berichte von Schimmel & Co." mit einem goldenen Lorbeerkranze umgeben, denn es ist ein seltenes Jubiläum, das die Berichte einer Firma feiern können, wenn sie in der Lage sind, auf 50 Jahre erfolgreichsten Bestehens zurückblicken zu können. Weit über die Grenzen Deutschlands hinaus, ja, man kann sagen, in allen Kulturländern, erfreuen sich die Schimmelschen Berichte sorgfältiger Beachtung und dienen als Unterlage für kultivatorische und wissenschaftliche Arbeiten. Der vorliegende Band enthält: Handelsnotizen und wissenschaftliche Angaben über ätherische Öle, Neuheiten aus dem Laboratorium von Schimmel & Co., Arzneibücher (Pharmakopöen), Chemische Präparate und Drogen, Nachrufe für J. Bertram, C. v. Rechenberg und O. Simon, Besprechung wissenschaftlicher Arbeiten auf dem Gebiet der Terpene und der ätherischen Öle, Meteorologisches aus Miltitz 1925, Entomologisches aus Miltitz 1925, von Alex. Reichert, Leipzig, Rosenölgewinnung und Duftpflanzen im südwestlichen Kleinasien, von Prof. Dr. K. Krause, Berlin-Dahlem. Zur besonderen Zierde gereichen dem Bande Abbildungen der genannten Gelehrten, sowie Tafeln mit Darstellungen eines Kümmelfelds in Holland, Destillation von Lemongrasöl in Vorderindien und Destillation von Petitgrainöl in Paraguay.

Auch der vorliegende Bericht wird ein Ruhmesblatt in der Geschichte der Veröffentlichungen der Firma bilden.

Die Gattung Synedra in systematischer, zytologischer und ökologischer Beziehung, von Dr. Konrad Gemeinhardt. Mit 4 Tafeln. Jena 1926. Verlag von Gustav Fischer. 88 Seiten. Preis 6 M.

Die Arbeit bildet das 6. Heft des von Prof. Dr. Kolkwitz herausgegebenen Werkes „Pflanzenforschung". Der Verfasser beschäftigt sich mit der Systematik, mit der Zytologie und der Ökologie der Gattung Synedra.

Es ist eine von außerordentlicher Mühe und Vertiefung in den Gegenstand zeugende Arbeit, die als vorbildlich für die Lösung analoger Aufgaben bezeichnet werden kann. Besonders das Kapitel über die Ökologie der Gattung wird auch denjenigen Lesern, die der Diatomeenforschung ferner stehen, schöne Anregungen bringen.

Allgemeines deutsches Gebührenverzeichnis für Chemiker, aufgestellt vom Gebührenausschuß für chemische Arbeiten unter Führung des Vereins deutscher Chemiker, Schriftleitung: Prof. Dr. Rau, Stuttgart, Gerokstr. 66. Nachdruck verboten. 3. Auflage. Leipzig-Berlin 1926. Verlag Chemie, G. m. b. H. 67 Seiten. Preis 5 M.

Das in dankenswerter Weise zusammengestellte Gebührenverzeichnis enthält neben allgemeinen Bestimmungen die Ansätze über häufig wiederkehrende Arbeiten, über die Untersuchung von Lebensmitteln und anderen Bedarfsgegenständen, über technische Untersuchungen, gerichtliche Untersuchungen und Photographie, physiologisch-chemische Untersuchungen. Ein Anhang enthält ein Gesetz, betreffend die Gebühren der Medizinalbeamten vom 14. Juli 1909, sowie eine Gebührenordnung für Zeugen und Sachverständige vom 21. Dezember 1925. Die Ansätze sind amtlich bestätigt, und ihre Veröffentlichung im vorliegenden Büchlein wird allen Laboratoriumsvorständen willkommen sein.

Sinnsprüche für Apotheken. Berlin 1926. Verlag von Julius Springer. 8 Seiten, enthaltend 90 treffliche Sinnsprüche, teils in Prosa, teils in Versen. Preis 0,50 M.

„Koloniaal Instituut", Amsterdam, Vijftiende Jaarverslag 1925. 127 Seiten.

Die Wachse und Wachskörper, von Dr. Carl Lüdecke, Charlottenburg. Stuttgart 1926. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m. b. H. 161 Seiten. Preis 12 M.

Das Buch bildet den VII. Band der von Prof. Dr. K. H. Bauer, Leipzig, herausgegebenen und im gleichen Verlage erschienenen „Monographien aus dem Gebiete der Fett-Chemie". Das vorliegende Lehrbuch ist zwar in erster Linie für die Industrie bestimmt, welche Wachse und wachsähnliche Körper verarbeitet, es kann aber auch pharmazeutischen Lesern empfohlen werden, da es vielgestaltige Aufklärungen bringt, die sonst in der Fachliteratur weit zerstreut oder kaum auffindbar sind. Enthält es doch Aufklärungen jeder Art über die folgende große Reihe von Stoffen: Döglingsöl, Spermacetiöl, Walrat, Wollfett, Bienenwachs, Gheddawachs, Hummelwachs, chinesisches Insektenwachs, Schellackwachs, Carnaubawachs, Candelillawachs, Zuckerrohrwachs, Kaffeewachs, Japanwachs, Baumwollwachs, Stearin, Montanwachs, Ozokerit, Braunkohlenparaffin, Schieferölparaffin, Erdölparaffin und Kunstwachse. Alle diese Körper werden nach Vorkommen, bzw. Darstellung, Reinigung und Verwendung, besonders aber auch hinsichtlich ihrer Untersuchungsmethodik, ausführlich besprochen. Außerdem sorgt ein eingehendes Literaturverzeichnis für die Möglichkeit weiterer Belehrung, und endlich wird den Interessenten die beigefügte Patentliste willkommen sein.

Lehrbuch der Harnanalyse, von Ivar Bang. Zweite verbesserte und ergänzte Auflage, bearbeitet von Prof. Dr. F. v. Krüger, mit 19 Abbildungen im Text. München 1926. Verlag von J. F. Bergmann. 146 Seiten. Preis 8,70 M.

Schon die oberflächliche Durchsicht des Buches zeigt, daß es aus der Praxis für die Praxis geschrieben ist, da es nicht eine Sammlung aller bekanntgegebenen Vorschriften und Methoden darstellt, sondern nur diejenigen enthält, welche sich den Verfassern bewährt haben. Die Hauptüberschriften des Inhalts sind: Allgemeines physikalisches und chemisches Verhalten des Harns, die chemische Untersuchung des Harns, Harnsedimente, Harnkonkre-

mente. Endlich wird auch eine dankenswerte Übersicht über die physiologische und pathologische Bedeutung der Harnbestandteile gegeben. Die zweite, von Prof. Dr. F. v. Krüger verfaßte Auflage ist durchaus im Sinne der ersten bearbeitet. Es sind darin nur einige veraltete Methoden durch neuere, in der physiologisch-chemischen Abteilung des Physiologischen Instituts der Universität Rostock bewährte ersetzt, auch ist das Kapitel über „Harnsedimente" und die Anzahl der Abbildungen vermehrt worden.

Das. Lehrbuch kann auch den Apotheken zur Benutzung bestens empfohlen werden.

Freigegebene und nicht freigegebene Arzneimittel. Die Rechtsprechung der höheren Gerichte zur Verordnung betreffend den Verkehr mit Arzneimitteln, von Ernst Urban, Redakteur der Pharmazeutischen Zeitung. Nach dem Stande vom 1. Januar 1926. Berlin 1926, Verlag von Julius Springer. 40 Seiten. Preis 1,— M.

Der Wunsch weiter Kreise nach amtlicher Herausgabe einer sogenannten „positiven Liste" ist bisher noch nicht in Erfüllung gegangen, was bei der außerordentlichen Vielgeschäftigkeit der Arzneimittelfabrikanten nicht verwunderlich ist. Es existieren aber über eine ganze Reihe von Heilmitteln Erkenntnisse des Reichsgerichts und der Oberlandesgerichte, die der Verfasser in seinem kleinen Buche übersichtlich zusammenstellt, zugleich Gutachten von Medizinalbehörden, in denen über die Freiverkäuflichkeit oder Nichtfreiverkäuflichkeit einzelner Mittel entschieden worden ist. Am Schlusse sind die wichtigsten, seit 1900 ergangenen Urteile angefügt, die sich mit allgemeinen Begriffen der genannten Verordnungen befassen.

Die Fälle sind zahlreich, in denen die Urbansche Arbeit mit Nutzen verwendet werden wird.

Verordnungsbuch und diätetischer Leitfaden für Zuckerkranke, mit 172 Kochvorschriften, zum Gebrauch für Ärzte und Patienten, von C. v. Noorden und S. Isaac. Dritte und vierte, verbesserte und vermehrte Auflage. Berlin 1926, Verlag von Julius Springer, 135 Seiten, Preis 4,50 M.

Das kleine Buch ist aus der reichen Praxis der als erste Autoritäten auf dem Gebiete der Stoffwechselkrankheiten bekannten Verfasser hervorgegangen und hat in seinen bisherigen Auflagen ungezählten Patienten ausgezeichnete Dienste geleistet. Es werden darin nicht nur die einzelnen Nahrungs- und Genußmittel und ihre Beziehungen zum Stoffwechsel besprochen, sondern auch die erforderlichen Kochvorschriften gegeben; endlich werden auch entsprechende Bezugsquellen mitgeteilt. Die vorliegende Auflage enthält auch das in der von Noorden'schen Klinik gebräuchliche Kostschema bei Insulinkuren.

Auch die neue Auflage wird, gleich ihren Vorgängerinnen, die weiteste Verbreitung finden.

Die Ernährung des Menschen. Nahrungsbedarf, Erfordernisse der Nahrung, Nahrungsmittel, Kostberechnung, von Prof. Dr. Otto Kestner und Dr. H. W. Knipping, in Gemeinschaft mit dem Reichsgesundheitsamt, Berlin. Mit zahlreichen Nahrungsmitteltabellen und 8 Abbildungen. Zweite Auflage. Berlin 1926, Verlag von Julius Springer. 140 Seiten.

In großen Zügen kann der Inhalt des vorliegenden Buches nicht besser gekennzeichnet werden, als wie dies die Verfasser wie folgt selbst tun: „Es bringt in seinem ersten, allgemeinen Teile die wichtigsten Ergebnisse der Forschung über den Nahrungsbedarf des Menschen, über die Ansprüche, die an die menschliche Nahrung nach Menge, Wärmewert und Gehalt an einzelnen Nährstoffen zu stellen, über das Schicksal der Nahrung im Körper, ihre Ausnutzung und ihren Sättigungswert." „In dem zweiten, besonderen Teile sind die einzelnen Lebensmittel in ihren für die Ernährung wichtigen Eigenschaften kurz besprochen: Zusammensetzung der verschiedenen vor-

kommenden Sorten, Wärmewert, Ausnutzbarkeit, Sättigungswert, biologische Wertigkeit des Eiweiß, Gehalt an Vitaminen, Menge des nicht eßbaren Abfalles der Marktware bei der küchenmäßigen Zubereitung, Veränderungen beim Aufbewahren, bei der Zubereitung, der Konservierung usw." Das Buch wendet sich an einen weiten Leserkreis, einmal an den Physiologen, den Arzt, den Nahrungsmittelchemiker, sodann aber an alle, denen die Verantwortung für die Ernährung größerer Gruppen von Menschen obliegt, an die Leiter von Volksküchen oder anderen Massenspeisungen, die Verwalter von Erholungsheimen oder geschlossenen Anstalten aller Art, schließlich an die Hausfrau, und leistet, wie das rasche Vergreifen der ersten Auflage gezeigt hat, in diesen Kreisen die besten Dienste.

Die Narkose in ihrer Bedeutung für die allgemeine Physiologie, von Prof. Hans Winterstein. Zweite, umgearbeitete Auflage, mit acht Abbildungen. Berlin 1926. Verlag von Julius Springer. 474 Seiten. Preis 28,50 M.

Das Buch bildet den 2. Band der von Gildemeister, Goldschmidt, Neuberg, Parnas, Ruhland herausgegebenen „Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere". Es ist ohne Berücksichtigung praktisch-medizinischer Interessen von dem Standpunkte aus verfaßt, daß die Narcotica Gifte sind, deren eigenartige Wirkung alle Formen der lebenden Systeme und alle Funktionsäußerungen derselben umfaßt, „so daß man sie als natürliche Reagenzien auf alle lebendige Substanz betrachten kann", als „physiologische Zergliederungsinstrumente", wie sich in gleicher Feinheit und allgemeiner Anwendbarkeit nicht leicht andere finden lassen. Von diesem Standpunkte aus bespricht der Verfasser die Wirkungen der Narcotica und die Theorien über den Mechanismus der Narkose, wobei die bisher entstandene Literatur eingehend berücksichtigt wird.

Das Studium des Buches wird nicht nur dem Arzte, sondern auch dem Apotheker eine Quelle der Aufklärung über die Wirksamkeit der wichtigsten Mittel geben, die zu seinem täglichen Arbeitsgebiete gehören. Wir schließen uns gern dem Wunsche des Verfassers an, daß es bei allen jenen freundliche Aufnahme finden möge, die in den Stürmen des Lebens den Frieden der Wissenschaft nicht gänzlich missen wollen.

Übersicht über den Nährstoffgehalt und den Nährwert (Kalorien) der wichtigsten Nahrungsmittel, käuflich bei E. S. Mittler & Sohn, Berlin. 12 Seiten.

Die kleine Schrift enthält einige orientierende Vorbemerkungen und im übrigen die entsprechenden Tabellen. Ein Verfasser ist nicht genannt.

Neue Kolonialpolitik, Vortrag von Dr. Hjalmar Schacht, gehalten in der Abteilung Berlin-Charlottenburg der Deutschen Kolonial-Gesellschaft am 24. März 1926. Druckerei der Reichsbank, Berlin. 30 Seiten.

Jahrbuch der organischen Chemie, von Prof. Dr. Julius Schmidt, Stuttgart. XII. Jahrgang: Die Forschungsergebnisse und Fortschritte im Jahre 1925, Stuttgart 1926, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m. b. H. 365 Seiten. Preis brosch. 35 M.

Die außerordentlichen Fortschritte, die auf dem Gebiete in der Neuzeit während eines einzigen Jahres gemacht worden sind, übersichtlich und in essentieller Kürze zusammenzufassen, ist eine Aufgabe, der sich der Verfasser seit Jahren mit größtem Erfolge unterzieht. So bietet auch der vorliegende Bericht das gewohnte Bild. Besonders eingehend behandelt sind die Kapitel über Kohlenhydrate, Pyrrolgruppe, Pflanzenalkaloide, Fortschritte in der Konstitutionserforschung der Eiweißkörper, Chemie der Enzyme, Pflanzenfarbstoffe. Für die neu hinzukommenden Leser sei die Einteilung des Werkes in großen Zügen wie folgt angegeben: 1. Allgemeiner Teil:

Organisch-analytische Methoden, Stereochemie, Physikalische Eigenschaften der organischen Verbindungen. 2. Spezieller Teil: Erstes Buch: Chemie der Methanderivate oder aliphatischen Substanzen, Fettkörper, kettenförmige Kohlenstoffverbindungen; Zweites Buch: Chemie der carbocyclischen Verbindungen; Drittes Buch: Chemie der heterocyclischen Verbindungen.

Es erübrigt sich zu erwähnen, daß die Julius Schmidtschen Berichte für organische Laboratorien sehr schätzenswerte Hilfsmittel bilden.

Praktikum der Physiologischen Chemie, von Peter Rona. Erster Teil: Fermentmethoden, mit 73 Textabbildungen. Berlin 1926. Verlag von Julius Springer. 331 Seiten. Preis 15 M.

Der Verfasser nennt sein Buch einen „Wegweiser bei der Arbeit mit Fermenten", und in der Tat entspricht der Inhalt des Werkes dieser Kennzeichnung, denn es ist bei kritischer Auswahl der Methoden in knappem, aber ausreichendem Rahmen das Möglichste geleistet. Der allgemeine Teil handelt von der Darstellung der Fermente, von der auswählenden Adsorption und Elution, von Dialyse und Filtration, Elektrodialyse, Konservierung, vom Nachweis und der Messung der Fermentwirkungen, von Enzymmaßen und Einheiten, und von der Beeinflussung von Fermentwirkungen durch Änderung der äußeren Bedingungen. Der spezielle Teil umfaßt fettspaltende Fermente, andere Esterasen, kohlehydratspaltende Fermente, Fermente der alkoholischen Gärung, Glykolyse, eiweißspaltende Fermente, Amidasen, Nucleasen, Katalase, Tyrosinase, Lakkase, Salicylase, Peroxydase aus Meerrettich, Fermente der Blutgerinnung.

Eine Durchsicht des Buches zeigt, daß der Verfasser der Fülle der Erscheinungen, die auf dem Gebiete der Fermentchemie bis in die neueste Zeit hinein bekanntgeworden sind, in ausreichender Weise Rechnung getragen hat, so daß sein schönes Werk einen vortrefflichen Spiegel des Gegenstandes wiedergibt.

Repetitorium der Experimentalphysik, von Dr. Johannes Wiesent. Zweite, vermehrte und verbesserte Auflage, mit 86 Textabbildungen und 3 Tabellen. Stuttgart 1926. Verlag von Ferdinand Enke. 178 Seiten. Preis 8,50 M.

Das vorliegende Buch ist aus einem Repetitorium entstanden, das der Verfasser vor Ausbruch des Weltkrieges mit bestem Erfolge im Graetzschen Laboratorium der Münchener Universität für Studierende der Pharmazie abgehalten hatte. Die inzwischen vergriffene erste Auflage hat in der vorliegenden zweiten eine nicht unwesentliche Bereicherung erfahren, wobei besonders auf die Darstellung der universellen Naturkonstanten und die Maßeinheiten Rücksicht genommen worden ist. Die Hauptteile des Werkes sind: 1. Teil: Mechanik oder Bewegungslehre, 2. Teil: Akustik oder die Lehre vom Schall, 3. Teil: Die Lehre von der Wärme, 4. Teil: Die Lehre vom Licht, 5. Teil: Die Lehre von der Elektrizität und dem Magnetismus. Die Definitionen und Angaben über die Ausführungen der Bestimmungen entsprechen der modernen Art wissenschaftlicher Darstellungen. Alle Gegenstände sind anregend beleuchtet, so daß der Studierende bei Benutzung des Buches Gelegenheit hat, sich über die an ihn gestellten Anforderungen hinreichend zu unterrichten.

Fortschritte der Kolloidchemie, von Prof. Dr. Herbert Freundlich. Mit 47 Abbildungen und zahlreichen Tabellen. Dresden und Leipzig 1926, Verlag von Theodor Steinkopff. 109 Seiten. Preis 5,50 M.

Das Buch ist aus einer Vortragsreihe entstanden, die der Verfasser im Sommer 1925 in den Vereinigten Staaten gehalten hat. Der Verfasser bezeichnet den Inhalt als „einige Beispiele" für die Entwicklungsgeschichte des Gegenstandes. Er bespricht: 1. Die Adsorption, 2. Das elektrokinetische Potential, 3. Adsorption, Wertigkeit und Koagulation, 4. Die Koagulationsgeschwindigkeit, 5. Die Beständigkeit hydrophiler Sole, 6. Die Formart und

Gestalt der Kolloidteilchen, 7. Den absoluten Wert und die Veränderungen der Grenzflächengrößen in kolloiden Gebilden, 8. Den Photodichroismus und verwandte Erscheinungen.

Die Arbeit ist nicht als ein Lehrbuch der Kolloidchemie anzusehen, sondern vielmehr als eine tiefgründige Aussprache über die genannten Kapitel dieses wichtigen Zweiges der Naturwissenschaften, ohne deren Verständnis jede praktische Arbeit auf dem Gebiete nur an der Oberfläche bleiben kann. Wer zu einer höheren Auffassung gelangen will, dem sei die schöne Arbeit des Verfassers dringend empfohlen.

Die Wismutbehandlung der Syphilis, von Dr. Kurt Heymann, Berlin. Verlag Hans Pusch, Berlin SW 48. 1925. 94 Seiten. Berichterstatter: Dr. W. Thoms, Berlin.

Die vorliegende Monographie des bekannten Berliner Dermatologen Heymann vermittelt uns ein anschauliches Bild über den augenblicklichen Stand der Wismuttherapie der Syphilis. Von dem Franzosen Levaditi wurde das Wismut zur Behandlung der Syphilis inauguriert. Nach eingehenden Erläuterungen der chemischen und toxikologischen Bedeutung des Wismuts berichtet der Autor über die therapeutische Wirksamkeit des neuen Antisyphiliticums bei der menschlichen Syphilis. Wir lernen dessen Einfluß auf die Spirochaeta pallida und die durch sie bedingten verschiedenen Krankheitserscheinungen sowie auf die Wassermannsche Reaktion kennen. In einem besonderen Kapitel wird auf die Bedeutung des Wismuts gegenüber Hg- und As-resistenten Fällen hingewiesen. Der Resorption und dem Wirkungsmechanismus des Wismuts, der Indikationen und Kontraindikationen zur Anwendung sowie der Wismutschädigungen sind eingehende Betrachtungen gewidmet.

Eine tabellarische Übersicht der deutschen Wismutpräparate mit Angabe ihrer Zusammensetzung und ihrer Anwendungsart vervollständigen das interessante und lehrreiche Büchlein.

Lehrbuch der Physiologischen Chemie, herausgegeben von Olof Hammarsten, Upsala. Verlag J. F. Bergmann, München, 1926. 835 Seiten. Preis 29,40 M. Berichterstatter: Dr. W. Thoms, Berlin.

In der neuen völlig umgearbeiteten 11. Auflage des bekannten Lehrbuches der Physiologischen Chemie von O. Hammarsten, unter Mitarbeit von S. G. Hedin, Upsala, J. E. Johansson, Stockholm, und T. Thunberg, Lund, ist im großen und ganzen der bewährte Grundplan des Buches beibehalten worden.

Die einschlägige Literatur wurde bis in die neueste Zeit berücksichtigt.

Besonders bemerkenswert ist die im 18. Kapitel behandelte, von der gewöhnlichen Auffassung wesentlich verschiedene Darstellung des Stoffwechsels. Es dürfte daher besonderem Interesse begegnen. Es behandelt den Stoffwechsel bei verschiedener Nahrung und den Bedarf des Menschen an Nährstoffen und wird durch eine Anzahl Tabellen über den Wert der Nahrungs- und Genußmittel instruktiv erläutert. In diesem Abschnitt haben auch die neuesten Ergebnisse der Vitaminforschung eine eingehende Würdigung erfahren. Die vorliegende neue Auflage des Lehrbuches kann darum infolge ihres reichhaltigen Inhaltes als modernes Lehrbuch und Nachschlagewerk dem Mediziner sowohl wie dem pharmazeutischen Chemiker wärmstens empfohlen werden.

Der Preis des Buches von 29,40 M. für das geheftete und von 32,40 M. für das gebundene Exemplar ist als durchaus angemessen zu betrachten.

Chemotherapy of Tuberculosis by Holger Möllgaard. Nyt Nordisk Forlag. Arnold Busck, Kjøbenhavn 1924. 419 Seiten. Berichterstatter: Dr. W. Thoms, Berlin.

Das von dem dänischen Forscher H. Möllgaard in englischer Sprache herausgegebene Werk „Die Chemotherapie der Tuberkulose" ist die zu-

sammenfassende Darstellung experimenteller Arbeiten und klinischer Auswertungen mit dem neuen von Möllgaard angegebenen Tuberkulose-heilmittel Sanocrysin. Sanocrysin ist der geschützte Name für das Natronsalz der Aurothioschwefelsäure $Au(S_2O_3)_2Na$.

In dem experimentellen Teil, der durch eine stattliche Anzahl prächtiger mikro- und makroskopischer Abbildungen instruktiv gestaltet ist, wird gezeigt, wie das Sanocrysin noch in einer Verdünnung 1 : 1 000 000 das Wachstum der Tuberkulosebazillen in vitro hemmt und auch im erkrankten Organismus seine bakterizide Eigenschaft entfaltet. Gänzlich neu ist bei der Möllgaardschen Methode die Kombination der chemotherapeutischen mit einer antitoxisch wirkenden Tuberkelbazillenserumbehandlung; auf diese Weise sollen die durch das chemische Agens hervorgerufenen starken Körperreaktionen, bedingt durch das Freiwerden der Endotoxine der Tuberkulosebazillen, paralysiert werden.

In dem zweiten Teil des Buches, in dem hervorragende dänische Kliniker zu Worte kommen, werden die am Krankenbett erzielten therapeutischen Resultate an ausführlichen Krankengeschichten und gut gelungenen Röntgenbildern mitgeteilt.

Wenngleich ein abschließendes Urteil über die Bedeutung des Sanocrysins naturgemäß bisher noch nicht abgegeben werden kann, so sei doch so viel schon heute gesagt, daß bei der Auswahl geeigneter Fälle dem Sanocrysin unzweifelhafte Erfolge beschieden gewesen sind.

Die Möllgaardschen Mitteilungen — das sei gleichzeitig festgestellt — sind in der gesamten medizinischen Welt lebhaftestem Interesse begegnet, so daß Kommissionen aller Herren Länder sich nach Kopenhagen begaben, um an Ort und Stelle die Art der Sanocrysinbehandlung und die damit erzielten Erfolge zu studieren.

Das Möllgaardsche Werk sei darum allen interessierten Kreisen aufs angelegentlichste empfohlen.

Die plastische und prägnante Darstellung des Stoffes erleichtert es wesentlich, sich in den englischen Text hineinzufinden.

Medizinisches Taschenwörterbuch, mit Berücksichtigung der Fachausdrücke der Homöopathie von Dr. med. H. Balzli. Regensburg 1926, Verlagsbuchhandlung Johannes Sonntag. 307 Seiten. Preis 6,50 M.

Die Eigenart des vorliegenden Medizinischen Wörterbuches besteht darin, daß es für Laien bestimmt ist und, deren Wissenbedürfnis entsprechend, die medizinischen Ausdrücke nicht nur verdeutscht, sondern auch erklärt. Ferner enthält es — und dadurch nimmt es unter allen ähnlichen Werken eine Sonderstellung ein — Erläuterungen der technischen Ausdrücke der Homöopathie. Aufgenommen sind auch die wichtigsten Ausdrücke der Naturheilkunde, einige Bezeichnungen aus anderen „nichtoffiziellen“ Zweigen der Heilkunde, über die bisher noch kein Wörterbuch Aufschluß gibt, und schließlich verschiedene ganz moderne medizinische Namen. Es haben rund 6000 Stichworte Aufnahme gefunden.

Für Apotheken, chemische Laboratorien usw. stellt das Buch ein recht empfehlenswertes Hilfsmittel für rasche und sichere Auskunft dar.

Vergleichende Morphologie der Pilze, von Ernst Gäumann. Mit 398 Abbildungen im Text. Jena 1926, Verlag von Gustav Fischer. 626 Seiten. Preis 28,— M. Berichterstatter E. Ulbrich, Berlin-Dahlem.

Der erste Teil des Werkes umfaßt die allgemeine Morphologie der Vegetationskörper, Fruktifikations- und Sexualorgane der Pilze. Die leitenden Gesichtspunkte und die Grundformen werden dargestellt, wobei die Kenntnis eines Lehrbuches vom Umfange des Strasburgerschen vorausgesetzt wird. Im zweiten, speziellen Teile werden die Modifikationen der Grundformen bei den einzelnen Gruppen geschildert, unter Verweis auf Vuillemin, Les champignons, 1912, bezüglich der historischen Entwicklung unserer Kenntnisse.

Auf Grund der zytologischen Befunde, des Generationswechsels und der vergleichenden Morphologie wird das Pilzreich gegliedert in vier Klassen: Archimycetes, Phycomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes; Anhang: Fungi imperfecti.

Die Archimycetes umfassen die Olpidiaceae, Synchytriaceae, Plasmodiophoraceae und Woroninaceae. Die Phycomycetes werden in die 3 Ordnungen: Chytridiales, Oomycetes und Zygomycetes gegliedert. Die Ascomycetes zerfallen in 2 Unterklassen; Hemiasci mit den beiden Ordnungen Endomycetales und Exoascales in die Euascomycetes mit 14 Ordnungen, denen auch die Laboulbeniales zugerechnet werden. Die Gliederung der 4. Klasse, Basidiomycetes, weist gegenüber den bisherigen Darstellungen wesentliche Änderungen auf. Die Unterklasse 1, Protobasidiomycetes, umfaßt 4 Ordnungen: Auriculariales, Uredinales, Ustilaginales, Tremellales. Die 2. Unterklasse, Autobasidiomycetes, die Ordnungen Tulasnellales, Dacryomycetales, Canthareliales, Polyporales, Agaricales, Plectobasidiales, Gasteromycetes. Entsprechend den Ergebnissen der Entwicklungsgeschichte der Fruchtkörper der Basidiomyceten sind die Canthareileae, Pfifferlinge, von den Agaricaceae getrennt und erscheinen zusammen mit den Craterellus-Arten in der eigenen Familie Canthareliaceae hinter den Clavariaceae mit Stichobasidien in einer eigenen Ordnung, welcher auch die Peniophoraceae, Exobasidiaceae, Thelephoraceae und Hydnaceae angehören. Die Boleteae sind entsprechend dem Bau ihrer Fruchtkörper aus der Familie der Polyporaceae gelöst und als eigene Familie den Agaricaceae beigeordnet; zwischen beiden Familien bilden die Paxillaceae den Übergang. Die Polyporaceae bilden mit den Corticiaceae, Cyphellaceae, chiastobasidialen Clavariaceae, Dictyolaceae, Radulaceae, Meruliaceae, Fistulinaceae die Ordnung Polyporales. Die eigentlichen Agaricaceae umfassen nur noch die Clitocybeae, Marasmieae, Tricholomeae und Amaniteae. Als eigene Familie sind auch die Hygrophoraceae, Lactariaceae und Coprinaceae abgetrennt. Diese Familien bilden mit den schon genannten Boletaceae, den Secotiaceae und Podaxaceae die Ordnung Agaricales.

Die Ordnung Pectobasidiales umfaßt die Sclerodermataceae, Calostomataceae, Sphaerobolaceae, Tulostomataceae, während die höchststehende Ordnung, Gasteromycetes, die Lycoperdaceae, Nidulariaceae, Hymenogastraceae, Clathraceae und Phallaceae enthält.

Bei jeder Gruppe werden die Abwandlungen der Grundformen vergleichend morphologisch dargestellt und an der Hand schematischer Übersichten die phylogenetischen Beziehungen erörtert. Die Spezialliteratur ist jeder Ordnung beigefügt. Zahlreiche gute, zumeist den neuesten Darstellungen entnommene Abbildungen sind dem Texte beigegeben.

Wenn auch die Gliederung und Umgrenzung mancher Gruppen, insbesondere der Archimyceten, noch nicht als endgültig zu betrachten ist, so bildet das Werk doch eine feste Grundlage für ein natürliches System der Pilze. Eine Fülle aufgeworfener Fragen gibt die Richtlinien für weitere Forschungen bei den einzelnen Gruppen. Eine eingehende, zusammenfassende und vergleichende Darstellung der Pilze nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse unter einheitlichen Gesichtspunkten war ein dringendes Bedürfnis. Dem Verfasser ist daher der Dank der Mykologen gewiß, daß er sich diese schwierige Aufgabe in dem vorliegenden Werke gestellt und in mustergültiger Weise gelöst hat. Das Werk, dessen Preis in Anbetracht der vorzüglichen Ausstattung als niedrig zu bezeichnen ist, darf in keiner mykologischen Bibliothek fehlen.

VERZEICHNIS ÜBER JAHRGANG III

des

Archiv der Pharmazie

und

Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft.

Sachverzeichnis.

Die Bezeichnung (O.) bedeutet Originalmitteilung.

Namenverzeichnis.

